Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Неврологія
Психіатрія
Психотерапія

№ 3 (46)
листопад 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633

Кандидат медичних наук
Геннадій Пасічник

Коли не встигли зробити тромболізис: тактика ведення пацієнта з гострим ішемічним інсультом

Читайте на сторінці **8**

Доктор медичних наук, професор
Ольга Коваленко

Медична реабілітація і рефлексотерапія в неврології та сімейній медицині: від теорії до практики

Читайте на сторінці **12**

Доктор медицинских наук, профессор
Татьяна Слободин

Дифференцированное лечение когнитивных нарушений

Читайте на сторінці **14**

Доктор медичних наук, професор
Михайло Орос

Панічний і генералізований тривожний розлади. У страху очі великі?

Читайте на сторінці **17**

Доктор медичних наук, професор
Марина Кочуева

Полимодальные эффекты Актовегина у пациентов с высоким уровнем коморбидности

Читайте на сторінці **48**

Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення[1]

Дименгідринат + цинаризин

№1 У НІМЕЧЧИНІ[2]

ПЕРША ЛІНІЯ
лікування запаморочення[4]

Швидка дія [4,5,*]

№1 у Німеччині [2]

Ефективніший за бетагістин та інші препарати [4]

Добре переноситься [3,4]

По
1 таб.
3 рази на день[1]

* Вже протягом першого тижня.
1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №509 від 12.05.2017. Р.П. UA/14331/01/01.
2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Європі у Німеччині. IMS data MAT/06/2017
3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov: 18 (5): 355-368.
4. Trinus K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec: 4 (35): 3,6-8.
5. Scholtz et al., Clin Drug Investig, 2012; 32(6): 387-399

АРЛЕВЕРТ® . 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;
Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. ***Показання.*** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. ***Протипоказання.*** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. ***Спосіб застосування та дози.*** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. ***Побічні реакції.*** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.
Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник .**Хенніг Арцнаймиттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрасе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.
За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №509 від 02.05.2017. Р.П. UA/14331/01/01.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.
UA_Arl-01-2017_V1_Poster. Затверджено 23.08.2017

BERLIN-CHEMIE MENARINI

ЛІРИКА

ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРЕГАБАЛІН

ШВИДКИЙ ЕФЕКТ. СТІЙКИЙ РЕЗУЛЬТАТ.

БІЛЬШЕ 10 РОКІВ ДОСВІДУ В УКРАЇНІ[4]

35,6 мільйонів пацієнто-років[1]

223 клінічних та 105 доклінічних досліджень[2]

Більше 80% пацієнтів задоволені результатом терапії[3]

БІЛЬ* ЧИ ТРИВОГА — ЛІРИКА У ДОПОМОГУ!**

* нейропатичний біль у дорослих

** генералізований тривожний розлад у дорослих

1. Independent analysis by Pfizer using data obtained under license from the following IMS Health Incorporated service: IMS Health MIDAS Quantum (3Q15). 2. Pregabalin master bibliography. 3. Taguchi T., Igarashi A., Watt S. et al. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non interventional study in Japan, Journal of Pain Research. 2015: 8; 487-497. 4. Неопубліковані дані Пфайзер.

Лірика (прегабалін) капсули, по 50 мг, 75 мг, 150 мг або 300 мг. Для 75 мг та 150 мг — по 14 або по 21 капсулі у блістері, по 1 або по 4 блістери в картонній коробці.
Для 50 мг та 300 мг — по 21 капсулі у блістері, по 1 або по 4 блістери в картонній коробці. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання для застосування: Нейропатичний біль (препарат Лірика показаний для лікування нейропатичного болю периферичного або центрального походження у дорослих); епілепсія (препарат Лірика показаний дорослим в якості додаткового лікування при парціальних судомних нападах із вторинною генералізацією або без неї); генералізований тривожний розлад (препарат Лірика показаний для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих); фіброміалгія. **Спосіб застосування та дози:** Препарат Лірика можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Рекомендована доза складає 150 мг на добу, розподілена на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості препарату пацієнтом дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня лікування. Дозу можна збільшити до максимальної — 600 мг на добу. Рекомендована доза препарату для лікування фіброміалгії становить від 300 до 450 мг на добу. Лікування слід розпочинати із застосування дози 75 мг двічі на добу (150 мг на добу). Лірика ефективна при застосуванні в дозах від 150 до 600 мг/добу. **Протипоказання:** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад». **Побічна дія:** Найчастішими проявами побічної дії були запаморочення та сонливість. Побічні реакції були, зазвичай, легкого або помірного ступеня. Спостерігались також назофарингіт, посилення апетиту, безсоння, дезорієнтація, ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, зниження лібідо, дратівливість, головний біль, амнезія, гіпестезія, седативний ефект, порушення рівноваги, летаргія, атаксія, порушення уваги і координації, погіршення пам'яті, тремор, дизартрія, парестезія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, нудота, діарея, сухість у роті, запор, блювання, метеоризм, еректильна дисфункція, незвичайні відчуття, підвищена втомлюваність, периферичні набряки, відчуття сп'яніння, набряки, вертиго, кон'юнктивіт, гастроентерит, порушення ходи, збільшення маси тіла (більш детально — див. інструкцію). **Особливості застосування:** Належні дані щодо застосування прегабаліну у вагітних жінок відсутні. Препарат може викликати запаморочення й сонливість, і, таким чином, впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Годування груддю не рекомендується під час застосування прегабаліну. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Оскільки прегабалін екскретується переважно в незміненому вигляді з сечею, зазнає незначного метаболізму в організмі людини (≤ 2 % дози виділяється із сечею у формі метаболітів), не інгібує метаболізм інших препаратів *in vitro* і не зв'язується з білками плазми крові, то малоймовірно, що прегабалін може спричиняти фармакокінетичну взаємодію або бути об'єктом такої взаємодії. **Фармакологічні властивості:** Прегабалін — аналог гамма-аміномасляної кислоти [(S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота], зв'язується з допоміжною субодиницею (α_2–δ білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі. **Умови відпуску:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Реєстраційні посвідчення** № UA/3753/01/02, UA/3753/01/04 від 16.04.2015 р., № UA/3753/01/05, UA/3753/01/06 від 18.12.2015р., зі змінами від 22.10.2018р.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12.
Тел. (044) 391–60–50.

PP-LYR-UKR-0020

ЕНЕРГІЯ ДЛЯ
ВІДНОВЛЕННЯ
КЛІТИН*

МЕКСИПРИМ®

Зменшує тривожність*

Покращує пам'ять, увагу та сон*

Підвищує фізичну та психічну активність*

ethylmethylhydroxypyridine succinate

Скорочена Інструкція для використання лікарського засобу МЕКСИПРИМ® (MEXIPRIM®).

Склад: діюча речовина: 1 мл препарату містить етилметилгідроксипіридину сукцинату 50 мг; *допоміжна речовина:* вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або злегка жовтувата рідина. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Код АТХ N07XX. **Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Мексиприм® є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором, чинить антигіпоксичну дію, стрес-протекторну, ноотропну, протисудомну та анксіолітичну дію. Препарат підвищує резистентність організму до дії різних пошкоджуючих факторів, до кисневозалежних патологічних станів (шок, гіпоксія та ішемія, порушення мозкового кровообігу, інтоксикація алкоголем та антипсихотичними засобами (нейролептиками). **Показання.** Гострі порушення мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма, наслідки черепно-мозкових травм; дисциркуляторна енцефалопатія; нейроциркуляторна дистонія; легкі когнітивні розлади атеросклеротичного ґенезу; тривожні стани при невротичних та неврозоподібних станах; гострий інфаркт міокарда (з першої доби), в складі комплексної терапії; первинна відкритокутова глаукома різних стадій, у складі комплексної терапії; купірування абстинентного синдрому при алкоголізмі з переважанням неврозоподібних і нейроциркуляторних порушень; гостра інтоксикація антипсихотичними засобами; гострі гнійно-запальні процеси у черевній порожнині (гострий некротичний панкреатит, перитоніт) у складі комплексної терапії. **Протипоказання.** Гостра печінкова або ниркова недостатність, підвищена індивідуальна чутливість до препарату. **Спосіб застосування та дози.** Мексиприм® призначати внутрішньом'язово або внутрішньовенно (струминно або краплинно). При інфузійному способі введення препарат слід розводити у фізіологічному розчині натрію хлориду (200 мл). Починати лікування дорослих з дози 50-100 мг 1-3 рази на добу, поступово підвищуючи дозу до отримання терапевтичного ефекту. Струминно Мексиприм® слід вводити повільно впродовж 5-7 хвилин, краплинно – зі швидкістю 40-60 крапель на хвилину. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма «ПОЛІСАН». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Російська Федерація, 192102, м. Санкт-Петербург, вул. Салова, буд.72, к.2, літ А.

* Згідно офіційної інструкції до препарату МЕКСИПРИМ®, результатів рандомізованого дослідження Л. А. Дзяк та співавтор 2017 р. (в якому була показана ефективність та безпечність дозування 500 мг/добу), а також досліджень М. Н. Долженко та співавтор 2014 та 2016 рр. (в яких була показана ефективність застосування препарату МЕКСИПРИМ® у пацієнтів з ІХС та АГ):

- Oxidative stress as a risk factor for vascular comorbid diseases – assessment possibilities. Of pharmacological correction. L. A. Dzyak, E. S. Tsurkalenko.
- Efficacy of Mexiprim in treatment of patients with arterial hypertension. M. N. Dolzhenko.
- Discussing antioxidant therapy in patients with CAD: influence of Mexiprim on myocardial ischaemia and cardiac arrhythmias. M. N. Dolzhenko.
- Variability of vegetative disorders in Anti-Terrorist Operation Zone participants with craniocerebral injury during intermediate, remote and residual periods» O. A. Borysenko, O. M. Stoyanov.

Інформація про рецептурний препарат для професійної діяльності фахівців області охорони здоров'я. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

МЕКСИПРИМ®, таблетки вкриті оболонкою. Р.П. №UA/10375/01/01.
МЕКСИПРИМ®, розчин для ін'єкцій. Р.П. №UA/10375/02/01.
Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати у недоступному для дітей місці. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

Представництво STADA в Україні:
01004, Київ, вул. Велика Васильківська, буд. 9/2, офіс 52

Тел.: +38 (044) 459 46 00
Факс: +38 (044) 459 46 02
kiev@stada.ua | www.stada.ua

STADA

Современный взгляд на вертебро-базилярную болезнь

На вопросы о современном взгляде на вертебро-базилярную болезнь (ВББ) отвечает член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк.

Л.А. Дзяк

Какие основные проблемы в области сосудистых заболеваний головного мозга существуют на сегодня?

– Современный уровень науки позволил объективизировать сосудистые нарушения головного мозга. Однако, несмотря на значительные достижения в этой области, показатели заболеваемости сосудистого характера остаются высокими. В основе столь значительного распространения указаных заболеваний лежит полиморфизм этиологических факторов, механизмов формирования данной патологии.

Одной из самых распространенных патологий в сосудистой системе головного мозга являются цереброваскулярные заболевания, проявляющиеся нарушениями гемодинамики в вертебро-базилярной системе (ВБС). Между тем следует подчеркнуть, что часто нарушения в ВБС связаны с изменениями в других сосудах.

В чем заключается современный взгляд на проблему вертебро-базилярной недостаточности (ВБН)?

– Согласно современной концепции, сосудистые расстройства в ВБС, приводящие к нарушению интегративной деятельности мозга, помимо комплекса симптомов имеют четко очерченные механизмы патогенеза и являются состоятельной нозологической формой заболевания (B.A. Coert et al., 2016; V. Kage, 2016). На основании анализа различных клинических проявлений сосудистых расстройств при ВББ многообразие симптомов и синдромов объединено в единую нозологическую форму – ВББ. Основой послужил метаанализ результатов исследований, включающих 960 больных с сосудистыми расстройствами в ВБС, наблюдавшихся в течение 15 лет.

Как часто встречаются дисциркуляторные нарушения в ВБС?

– Хронические формы нарушений встречаются в 70% случаев, острые нарушения мозгового кровообращения – в 30%. При хроническом нарушении мозгового кровообращения фазы ремиссий и обострения чередуются с различными клиническими проявлениями ВББ. Не отмечается четкого последовательного перехода нейроваскулярной симптоматики в транзиторную ишемическую атаку или инсульт.

Какие причины могут приводить к развитию ВБН?

– Гемодинамические нарушения в ВБС, несоответствие между потребностью мозга в кислороде и энергетических субстратах, доставляемых с кровью, снижением церебральной перфузии, недостаточные компенсаторные возможности коллатерального кровообращения могут приводить к снижению мозгового кровообращения.

Гемодинамическая ВБН возникает вследствие различных причин, поэтому необходимо помнить следующее:

- не всегда существует возможность вычленить клинические проявления, обусловленные поражениями сосудов ВБС;
- не всегда удается определить вовлечение в патологический процесс зон кровоснабжения позвоночных артерий, поэтому необходимо применение методов нейровизуализации;
- не всегда возможно идентифицировать поражение сосудов ВБС, несмотря на выраженные клинические проявления ВБН.

Какие этиологические факторы лежат в основе данных нарушений?

– Окклюзирующие заболевания артерий (атеросклероз, тромбозы, эмболии, артерииты различного генеза); деформации артерий (патологическая извитость, перегибы, аномалии структуры и хода); патобиомеханические нарушения позвоночника и миофасциальные синдромы, а также аномалии развития.

Доказано, что остеохондроз не влияет на развитие ВБН, как считалось ранее.

Атеросклеротическое поражение позвоночной артерии возникает в виде стеноза устья, окклюзии сегмента V_1 позвоночной артерии, стеноза сегмента V_4. Частое поражение обусловлено локальными особенностями геометрии сосудов, предрасполагающими к возникновению участков турбулентности кровотока, повреждению эндотелия.

Обкрадывание каротидных бассейнов возможно вследствие стеноза брахиокраниальной артерии (steal-синдром), который возникает в результате перетока по задним соединительным артериям.

Что способствует развитию ирритативно-компрессионного поражения позвоночной артерии?

– Данная патология может возникать по ряду причин:

1) расположение позвоночной артерии и окружающего ее симпатического сплетения в костном канале поперечных отростков шейных позвонков, легко смещающихся относительно друг друга при движениях головы и шеи, что создает условия для компрессии и раздражения сосудисто-нервных образований;

2) артерии тесно прилегают к телам позвонков;

3) в физиологических условиях происходит компрессия и ограничение кровотока в одной из двух позвоночных артерий при поворотах головы;

4) компрессия позвоночной артерии патологически измененными шейными позвонками (хотя в настоящее время пересмотрена роль компрессионного воздействия на позвоночные артерии в качестве важной причины развития ВБН).

Каковы проявления рефлекторного ангиодистонического синдрома?

– Сосудистые нарушения могут проявляться вазоконстрикторными или вазодилататорными эффектами с симптомами в виде: головной боли (пульсирующая, ноющая, жгучая, приступообразная, связанная с поворотами и положением головы); боли в затылке, иррадиирущей в теменную, височную, лобную области и глазницу; зрительных, кохлеовестибулярных нарушений.

Симптомами миотонического синдрома являются:

- тоническое напряжение мышц лица и шеи;
- контрактура мышц шеи;
- синдром нижней косой мышцы головы;
- синдром передней грудной мышцы, межлопаточный болевой синдром и синдром плечелопаточного периартроза.

Могут ли другие нарушения имитировать данные симптомы?

– Да. Например, ирритативно-компрессионный синдром (возможные уровни компримирования позвоночной артерии до вхождения в канал поперечных отростков) при сочетании скаленус-синдрома с латеральным отхождением устьев позвоночной артерии – в 4,8% случаев. Возможные уровни компримирования позвоночной артерии при подвывихах по Ковачу, когда передний верхний угол верхнего суставного отростка соскользнувшего вперед позвонка оказывает давление на заднюю стенку артерий – в 33,9% случаев.

Какова клиническая картина ВББ?

– Для ВББ характерно наличие по крайней мере двух (обычно более) из перечисленных ниже синдромов:

1) вестибулярная дисфункция – связана с ишемией периферического отдела вестибулярного аппарата, вестибулярных ядер и их связей, которые наиболее чувствительны к ишемии и гипоксии;

2) статическая, реже динамическая атаксия – связана с преходящей ишемией мозжечковых структур;

3) затылочные головные боли, иррадиирующие в шею, в теменно-височную область и глазницы за счет анастомозов с каротидным бассейном;

4) зрительные расстройства: приступы «затуманивания зрения», «пятна» и зигзаги в поле зрения, реже преходящая гемианопсия, свидетельствующие об ишемии затылочных долей мозга;

5) снижение памяти на текущие события, изредка приступы транзиторной глобальной амнезии. Эти явления напоминают Корсаковский синдром и связаны с преходящей ишемией медиобазальных отделов височных долей, прежде всего гиппокампа и мамиллярных тел;

6) приступы дезориентации в окружающем пространстве, связанные с ишемией в теменно-затылочных областях мозга;

7) приступы внезапного падения без потери сознания («дроп-атаки»);

8) синкопальные состояния;

9) слабость и повышенную утомляемость, сонливость, нарушение ритма сна и бодрствования связывают с хронической ишемией структур активирующей восходящей ретикулярной формации.

Каковы принципы лечения ВББ?

– Основные направления в лечении ВББ определяются характером поражения сосудистой системы и включают:

- коррекцию основных модифицирующих факторов риска;
- антиагреганты (ацетилсалициловая кислота);
- вазодилататоры;
- церебропротекторы (антиоксиданты и антигипоксанты).

Одним из эффективных препаратов является Мексиприм (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Чем обусловлена эффективность Мексиприма?

– Мексиприм обладает следующими свойствами:

1) улучшает и активирует энергетический обмен клетки;

2) ингибирует перекисное окисление липидов, связывает перекисные радикалы липидов;

3) повышает активность антиоксидантных ферментов;

4) стабилизирует биологические мембраны;

5) ингибирует синтез тромбоксана А, лейкотриенов и усиливает синтез простациклина;

6) модулирует рецепторные комплексы мозга, усиливает их способность к связыванию;

7) обладает гиполипидемическим действием.

Какую схему лечения Вы считаете наиболее эффективной, основываясь на клиническом опыте?

– Согласно данным по клиническому применению и результатам нашего исследования (2017) на базе ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», оптимальный курс лечения – двухэтапный:

I этап – внутривенные инфузии Мексиприма в дозе 500 мг/сут в течение 14 дней;

II этап – месячный курс перорального приема препарата в дозировке 125 мг 3 р/сут.

Применение Мексиприма по этой схеме привело к:

- улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности кохлеовестибулярного, вестибуломозжечкового и астенического синдромов;
- улучшению церебральной перфузии по данным КТ-перфузиографии;
- нормализации эндогенного антиоксидантного фона.

Возможно ли влияние препаратов на возрастные нарушения у пациентов?

– Несомненно. Например, тот же Мексиприм относится к антиоксидантам с ноотропной активностью:

- повышает активность нейромедиаторов;
- облегчает синаптическую передачу;
- улучшает взаимосвязь структур мозга.

В совокупности эти факторы способствуют предупреждению и уменьшению возрастных нарушений памяти и обучения, противодействуют стресс-индуцированным когнитивным нарушениям, повышают концентрацию внимания и работоспособность.

Таким образом, ВББ является многофакторной проблемой, требующей комплексного подхода к диагностике и лечению данной патологии с участием различных специалистов.

Подготовила ***Галина Смолий***

Лікування нейропатичного болю

Нейропатичний біль (НБ) асоційований зі значним погіршенням якості життя людей, які потерпають від нього, та значними економічними витратами як власне для індивіда, так і для суспільства загалом. До вашої уваги представлено головні висновки керівництва щодо лікування НБ другого перегляду Японського товариства спеціалістів із лікування болю (JSPC, 2018). Представлені клінічні настанови містять рекомендації щодо використання фармакологічних засобів, їх дозувань, належних мішеней застосування, а також немедикаментозних методів утамування болю.

Протягом останніх років питання щодо етіології НБ стало доволі дискусійним через неоднозначність його природи, а відповідно, й методів лікування. По-перше, значну частку згаданих розладів становить гетерогенна група станів, які чинять вплив на периферичну чи соматовегетативну нервову систему. Сукупність указаних розладів учені наразі розглядають як окрему етіопатогенетичну групу. По-друге, клінічна картина НБ може бути доволі різноманітною: люди можуть скаржитися на різні форми прояву такого болю або відчувати оніміння чи навіть печію. Для таких симптомів притаманний як постійний, так і періодичний характер. Окрім того, в осіб із НБ спостерігаються неприємні відчуття щодо емоційної сфери. Тому для раціонального вибору належної фармакотерапії передусім необхідне чітке розуміння природи такого болю й альтернативний підхід до розроблення відповідних рекомендацій стосовно його лікування. На жаль, фахівцям досі не вдається досягти єдиної думки щодо як його природи, так і методів лікування.

Згідно з визначенням, НБ – це біль, спричинений ураженням або захворюванням соматовегетативної нервової системи (Jensen et al., 2011). Так, НБ вважають патологічним станом, що може спостерігатися в багатьох пацієнтів, які скаржаться на больові симптоми. Він виникає тоді, коли ураження чи захворювання ноцицептивним нервовим шляхом передається від периферичної нервової системи до головного мозку.

Механізм НБ поєднує патологічну чутливість соматовегетативної нервової системи та функціональні порушення в низхідних больових шляхах. Це зазначено в клінічних критеріях, які ґрунтуються на об'єднаних даних пацієнтів із НБ, оскільки об'єктивні тести щодо НБ не в змозі діагностувати такий стан.

НБ за своєю етіологією відмінний від ноцицептивного болю, котрий характеризується спонтанними больовими відчуттями (тривалими чи періодичними) або болем, спричиненим іншими чинниками (алодинія, гіперчутливість) у місці іннервації, що ускладнено різноманітними пошкодженнями нерва. Вчені провели систематичний огляд, щоб мати змогу порівняти якості, наприклад валідність і надійність, кожного з наявних методів скринінгу (Mathieson et al., 2015). Так, у японському керівництві автори зазначають, що всі шкали мають невисокий рівень доказовості, оскільки скринінг не повністю відображає клінічну оцінку таких пацієнтів. Отже, використання вказаних шкал доречне лише для діагностичних критеріїв.

За рекомендаціями Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), діагноз НБ встановлюють на підставі алгоритму, який наведено на рисунку. На першому етапі діагностики за вказаною шкалою проводять ідентифікацію наявності захворювання та фіксують дані анамнезу лікування НБ.

Наступний крок – це оцінювання сенсорного ушкодження за допомогою неврологічного обстеження та проведення тестів, які підтверджують діагноз неврологічного ураження чи захворювання. За допомогою згаданої шкали встановлюють діагноз та описують перелік алгоритму подальших дій.

Для НБ, на відміну від інших захворювань, характерні більш складний перебіг та значне погіршення показників якості життя пацієнтів.

Пацієнти з НБ мають значно довшу тривалість хвороби та більшу вираженість симптомів (O'Connor, 2009). Науковці встановили навіть певну закономірність стосовно цих двох чинників: що сильніше виражений НБ, то нижчою є якість життя пацієнта (Attal et al., 2011; Bouhassira et al., 2008).

Основна мета лікування має визначатися з огляду як на тяжкість больового синдрому та його вплив на активність протягом дня, так і на якість життя. У клінічному дослідженні щодо хронічного болю рекомендовано оцінювати такі показники, як (Dworkin et al., 2008; Turk et al., 2003):

1) інтенсивність болю;
2) фізичне функціонування;
3) розумова діяльність;
4) рівень задоволення пацієнта;
5) показання;
6) побічні реакції.

Зазначені чинники розглядають як ключові в клінічній практиці, але найголовнішим критерієм фармакотерапії є саме зменшення болю.

Покращення щоденної активності пацієнтів та якості їхнього життя, виконання функціональних вправ реабілітаційного характеру значно сприяють одужанню пацієнта та підвищують ефективність лікувальних заходів. Патологічні стани та захворювання, пов'язані з НБ, становлять різноманітну групу й існують у сукупності. Нині виникають певні труднощі щодо проведення клінічних досліджень окремо кожного стану чи захворювання. Тому основною метою керівництва є не діагностика, а саме рекомендації щодо зменшення інтенсивності болю та вибір відповідного медикаментозного засобу.

У настановах немає описання препаратів і ступенів доказовості даних щодо їхньої ефективності, вони уміщують рекомендації стосовно першої й наступних ліній вибору. Засоби з потенційним протибольовим ефектом, що застосовують при різноманітних захворюваннях і НБ, визнані препаратами першої лінії вибору. Крім аналгетиків, в Японії трициклічні антидепресанти – ТЦА (амітриптилін), прегабалін та дулоксетин належать до другої лінії вибору. Препарат другої лінії необхідно обирати як ефективний засіб при основному захворюванні, котре лежить в основі НБ (рис.).

Одним із препаратів першої лінії є прегабалін. Препарат пригнічує вивільнення збудливих нейротрансмітерів шляхом об'єднання з α-2-δ-субодиницями залежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі. Аналогічно габапентин і габапентину енакарбіл діють шляхом зв'язування з α-2-δ-субодиницями залежних кальцієвих каналів. У Японії прегабалін схвалений для лікування як периферичного, так і центрального НБ. Однак ані габапентин, ані габапентину енакарбіл не підтверджені як лікарські засоби для станів, пов'язаних із болем. Так, за даними наукових джерел, прегабаліну притаманний значний аналгетичний потенціал порівняно з плацебо в пацієнтів, які мають різні периферичні та центральні нейропатичні захворювання: постгерпетична невралгія (Ogawa et al., 2010), діабетична полінейропатія, що супроводжується болем (Satoh et al., 2011), а також біль унаслідок ураження спинного мозку (Cardenas et al., 2013).

Прегабалін також схвалений для лікування порушень сну, депресії та тривоги, асоційованих із НБ. Найсприятливіший ефект може бути чітко пов'язаний не лише з болем, але й з якістю життя пацієнтів.

Застосування габапентину (як і прегабаліну) при НБ підтверджено даними, отриманими на підставі клінічних досліджень у всьому світі. Габапентину енакарбіл теж продемонстрував значну дієвість щодо НБ, проте ці результати дослідження не були підтверджені для пацієнтів, які мешкають у Японії.

Аналгетичний ефект інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) реалізується завдяки активації низхідних шляхів пригнічення болю. Так, аналгетичний потенціал дулоксетину підтверджений у клінічних дослідженнях щодо болю й оніміння, пов'язаних із діабетичною нейропатією. Ефективність застосування дулоксетину засвідчили дані, отримані під час 52-тижневого дослідження його дієвості (Yasuda et al., 2011). Було встановлено, що дулоксетин зменшує центральний НБ порівняно з плацебо в пацієнтів із розсіяним склерозом (Brown and Slee, 2015).

Дулоксетин використовують у Японії для лікування не лише діабетичної полінейропатії з больовим синдромом та інших синдромів хронічного болю (наприклад, остеоартрит, хронічний біль у спині, фіброміалгія), а й великого депресивного розладу (рекурентний депресивний розлад). Така дія відмінна від антидепресивного впливу препарату. Зокрема, доведено аналгетичний ефект дулоксетину щодо нейропатії, спричиненої хіміотерапією (Smith et al., 2013), та болю в спині внаслідок нейропатії (Schukro et al., 2016). На підставі отриманих даних дулоксетин вважають основним лікарським засобом серед препаратів першої лінії вибору, хоча в першому перегляді керівництва з НБ він належав до препаратів другої лінії вибору. Вказаний препарат схвалений не лише для лікування болю, а й для поліпшення якості життя пацієнтів із периферичною нейропатією. До того ж у Японії дулоксетин разом із двома іншими ІЗЗСН (венлафаксин і мілнаципран) рекомендовані для лікування неврологічних захворювань, які супроводжуються больовим синдромом.

Порівняно з плацебо ТЦА продемонстрували свою ефективність щодо більшості больових симптомів центрального та периферичного генезу. Відомо, що аналгетичний механізм ТЦА відмінний від їхньої антидепресивної дії. У Японії серед ТЦА лише амітриптилін схвалений для лікування болю периферичного характеру. Установлено, що немає відмінностей щодо аналгетичного ефекту між третинними амінними ТЦА (амітриптилін та іміпрамін), які вважали добре збалансованими препаратами серотонін-норадренергічної групи, та вторинними амінними (нортриптилін), які відносили до селективних інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну (Watson et al., 1998; Derry et al., 2015).

Підсумовуючи викладене, автори керівництва зауважують, що описані настанови розроблено на підставі результатів досліджень і точок зору провідних фахівців у цій галузі. Зокрема, в керівництві представлено кілька психофармакологічних ліній терапії залежно від поставленої мети інтервенцій та алгоритм лікування за певними етапами.

На думку робочої групи, на увагу заслуговує дослідження щодо ефекту вірусної вакцини, котра була ефективною та визнана препаратом другої лінії при лікуванні постгерпетичної невралгії. Водночас препаратами третьої лінії вибору для лікування НБ є опіоїдні аналгетики.

У разі неефективності фармакотерапії, яка призначається поетапно, рекомендовано застосовувати інші методи, що можуть покращити активність пацієнта протягом дня та якість його життя.

Рис. Алгоритм фармакотерапії НБ

Адаптовано згідно з Masahiko Sumitani et al. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. Journal of Anesthesia. 2018; 32: 463-478.

Підготувала ***Юлія Крамар***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.jspc.gr.jp

Всесвітній день боротьби з інсультом

Щорічно 29 жовтня Всесвітня організація інсульту (World Stroke Organization, WSO) ініціює відзначення Всесвітнього дня боротьби з інсультом. Цьогоріч WSO закликає кожну людину замислитись, які причини мають спонукати її до запобігання тяжкому захворюванню. Головне завдання заходів цього дня – підвищення обізнаності світової спільноти щодо проблеми інсульту, важливості правильного та своєчасного надання першої допомоги й щодо профілактичних заходів.

За даними Української асоціації боротьби з інсультом, у нашій країні щороку діагностують близько 140 тис. випадків цієї хвороби. Тільки 20% українців після інсульту повертаються до нормального життя. Торік в Україні інсульт перенесли 97 тис. осіб. За даними Міністерства охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання є причиною 67% усіх смертей.

Інсульт – це гостре порушення мозкового кровообігу, внаслідок якого виникає пошкодження частини головного мозку. Інсульт найчастіше є ускладненням гіпертонічної хвороби й розвивається на тлі різкого підвищення артеріального тиску. Захворювання розвивається внаслідок раптового припинення кровопостачання частини головного мозку або крововиливу в його речовину чи під оболонки та стискання тканини мозку кров'ю. Наслідками є порушення функціонування та загибель нервових клітин ураженої ділянки, що, своєю чергою, зумовлює порушення чи втрату функцій тих частин тіла, якими вони керують. Залежно від локалізації ураження, можливе порушення мови, рухової функції, чутливості, зору, пам'яті тощо.

Існують два різновиди інсульту:

- геморагічний, спричинений розривом мозкової артерії;
- ішемічний, при якому артерія, що постачає кров у мозок, закупорюється тромбом або спазмується.

Зазвичай при інсульті спостерігають такі симптоми:

- людина не може посміхнутися, при цьому зазвичай опускається кутик губ;
- постраждалий не може нормально говорити: мова нерозбірлива та плутана;
- людина не може підняти руки вгору або одна рука занадто слабка й не ворушиться;
- виникає слабкість або оніміння у правій або лівій частині тулуба та кінцівках.

Варто зазначити, що іноді інсульт може проявитися тільки інтенсивним головним болем. Якщо ви помітили хоча б один із цих проявів, особливо після епізоду підвищеного артеріального тиску, негайно викликайте екстрену допомогу. Що швидше пацієнту нададуть фахову допомогу, то більші його шанси уникнути тяжких ускладнень.

Надання медичної допомоги в перші 3 год та обов'язкова госпіталізація є життєво необхідними для пацієнта заходами. Виконанню такої умови часто заважають недооцінка постраждалим тяжкості свого стану, відмова від госпіталізації, безпорадний стан хворого.

Край важливо для кожної людини знати, як діяти при розвитку інсульту. Симптоми, що можуть свідчити про інсульт, – раптова м'язова слабкість, оніміння чи поколювання в ділянці обличчя, руки, ноги чи однієї половини тіла, несподіване ускладнення при розмові або розумінні мови, раптова повна чи часткова втрата зору на одне чи обидва ока, надзвичайно сильний головний біль, втрата рівноваги, запаморочення, блювання в поєднанні з іншими симптомами.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила дев'ять головних чинників ризику виникнення інсультів, серед яких гіпертонічна хвороба посідає перше місце. В Україні таких хворих зареєстровано 12 млн осіб. Інші провідні чинники – зловживання алкоголем (Україна посідає третє місце в Європі за цим показником), тютюнокуріння (перше місце в Європі серед дітей та молоді), зловживання харчовою сіллю, ожиріння, гіподинамія, стреси, неоптимальна дієта, доступ до лікування та діагностики серцево-судинних захворювань. Супутня патологія (цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, вади серця, пневмонія тощо), безумовно, ускладнює профілактику інсульту.

Спільна заява профільних асоціацій

Українська асоціація боротьби з інсультом, Всеукраїнська асоціація ендоваскулярної нейрорентгенохірургії, Асоціація кардіологів України, Українська асоціація нейрохірургів виступили зі спільною заявою про небезпеку інсульту та способи боротьби з ним. Публікуємо текст заяви.

Хронічні неінфекційні захворювання (ХНІЗ), основними з яких є хвороби серця, інсульт, хронічні хвороби легень, рак і цукровий діабет, – головна загроза для успішного соціально-економічного розвитку більшості країн. Вони спричиняють понад 40 млн смертей щороку, що становить більш як 70% смертей на планеті. Близько 15 млн осіб на рік передчасно помирають від ХНІЗ у віці 30-69 років – найпродуктивнішому періоді свого життя, й більшість із них мешкає у країнах, що розвиваються.

Згідно з даними ВООЗ, ХНІЗ, серед яких домінують серцево-судинні хвороби, є причиною понад 90% усіх смертей в Україні (http://www.who.int/nmh/countries/en). Велике занепокоєння також викликає збільшення частоти пов'язаних із ХНІЗ психічних захворювань, таких як деменція та депресія.

Інсульт загрожує кожному з нас. Протягом багатьох років він посідає друге місце у переліку головних причин інвалідності та смерті як у світі, так і в Україні (https://vizhub.healthdata.org). Відповідно до Звіту про тягар інсульту в Європі, в Україні щороку стається до 150 тис. випадків, і понад 100 тис. осіб помирають від цереброваскулярних захворювань та інсульту (http://strokeeurope.eu). За прогнозами експертів, 1 із 5 людей, що нині живуть у нашій країні, помре від інсульту чи завершить своє життя з інвалідністю внаслідок нього. Це захворювання може спричинити параліч кінцівок, втрату зору, порушення ходи, мови та психічних функцій. Інсульт відчутно збільшує ризик розвитку деменції.

Особливу тривогу викликає збільшення тягаря інсульту серед людей працездатного віку: понад 50% із тих, хто його пережив, ніколи не повертаються до роботи.

Тягар інсульту є набагато більшим серед людей, які живуть у країнах із недостатніми ресурсами в галузі охорони здоров'я, таких як Україна. Більшість жертв інсульту, що вижили, протягом усього життя страждають від фізичних, когнітивних, психічних і соціально-економічних наслідків цієї хвороби.

Значна частина тягаря ХНІЗ як у Європі, так і в цілому світі пов'язана з інсультом та/або зі спричиненою ним деменцією. Питання боротьби із ХНІЗ, включно з інсультом і деменцією, неодноразово були на порядку денному міжнародних організацій. Зокрема, наприкінці вересня на Генеральній асамблеї Організації Об'єднаних Націй (ООН) відбулася третя зустріч на найвищому рівні, присвячена профілактиці та контролю ХНІЗ, де голови держав взяли на себе зобов'язання очолити боротьбу із ХНІЗ і промоцію психічного здоров'я у своїх країнах (http://www.who.int/news-room/detail/27-09-2018-heads-of-state-commit-to-lead-response-to-beatnoncommunicable-diseases-promote-mental-health).

Важливість проблеми інсульту та необхідність ефективніших заходів у боротьбі з цереброваскулярними захворюваннями неодноразово визнавала ВООЗ, яка під час підготовки Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду ухвалила рішення віднести інсульт до хвороб нервової системи (https://worldneurologyonline.com). Ця принципова зміна сприятиме кращій промоції здоров'я мозку та справедливішому розподілу ресурсів для наукових досліджень і клінічної практики. Питання зменшення тягаря ХНІЗ у нашій країні залишаються на порядку денному уряду (https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/pro-zatverdzhennya-nacionalnogo-planu-zahodiv-shchodoneinfekcijnih-zahvoryuvan-dlya-dosyagnennya-globalnih-cilej-stalogorozvitku), Національної академії медичних наук, багатьох професійних товариств і громадських організацій.

Важливо пам'ятати, що близько 90% інсультів пов'язані з 10 модифікованими чинниками ризику: артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, нездоровим харчуванням, захворюваннями серця (наприклад, миготливою аритмією), цукровим діабетом, курінням, ожирінням, зловживанням алкоголем, несприятливими психосоціальними чинниками та недостатньою фізичною активністю. Ті самі чинники призводять до ішемічної хвороби серця – головної причини передчасної смерті сучасної людини. Це надзвичайно актуально для України.

Згідно з результатами проведеного ВООЗ дослідження профілю країн щодо ХНІЗ, в Україні станом на 2016 р. середній дорослий споживав 9 л етанолу на рік (чоловіки – 14 л), 27% дорослих курили (серед чоловіків – 48%), 26% дорослих страждали на ожиріння (серед жінок – 28%), 32% – на артеріальну гіпертензію та 9% – на цукровий діабет. При цьому контроль найважливішого чинника ризику інсульту – артеріальної гіпертензії – в нашій країні залишається вкрай незадовільним: більшість гіпертоників не лікуються, а серед тих, хто приймає ліки, лише близько 16% міських жителів і до 10% сільських жителів досягають цільового рівня артеріального тиску ≤140/90 мм рт. ст. Якби ми виконали найвигідніші рекомендації ВООЗ (best buys), то вже до 2025 р. змогли би зберегти життя 35 тис. українців (http://www.who.int/nmh/countries/en).

Гострий інсульт слід розглядати як невідкладний стан, допомога при якому має бути безперервним ланцюгом лікувальних заходів, аж до максимального відновлення чи повного одужання. Команди фахівців повинні надавати допомогу якісно та вчасно протягом усього маршруту пацієнта, й ця допомога має бути відповідно узгоджена та документована. Доступ до належного лікування інсульту не має залежати від місця проживання, часу доби, віку чи статків пацієнта. Саме на такому підході сьогодні наголошують Європейська та Світова організації інсульту, Європейська неврологічна академія, Світова неврологічна федерація та профільні асоціації, що підписали цю заяву. Нагальним питанням залишається побудова національної системи інсультної допомоги.

В Україні бракує 124 інсультних блоків (stroke unit) і 41 високоспеціалізованого (всеохопного) інсультного центру. Щоб досягти кращого європейського рівня допомоги при інсульті, ми маємо додатково виконувати понад 25 тис. процедур тромболізису та понад 8 тис. тромбектомій на рік (http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2396987318786023). Отже, нагальною потребою є створення та подальша реалізація національного плану дій щодо інсульту в Україні на 2020-2030 рр. відповідно до Плану дій щодо інсульту в Європі на 2018-2030 рр. (http://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2018/05/ap-2018-fixed-compressed.pdf).

Досягнення судинної неврології, нейрохірургії та інших дисциплін зробили інсульт і деменцію хворобами, котрі можна успішно лікувати й уникати їх. Кращі результати лікування цих захворювань сприяють зменшенню тягаря для окремих пацієнтів, їхніх родин, суспільства в цілому. Щоб усі ці досягнення (краща обізнаність, допомога в гострому періоді, профілактика та реабілітація) стали здобутком широких верств населення нашої країни, потрібні великі спільні зусилля на національному та місцевому рівнях.

Попереду на нас чекає велика робота, але, як свідчить досвід багатьох країн, її результати вартують будь-яких зусиль. Час діяти! Єднаймо зусилля в боротьбі з інсультом!

За матеріалами http://moz.gov.ua.

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Современный взгляд на вертебро-базилярную болезнь

Л.А. Дзяк 3

Лікування нейропатичного болю 5

Всесвітній день боротьби з інсультом 6

Коли не встигли зробити тромболізис: тактика ведення пацієнта з гострим ішемічним інсультом

Г.П. Пасічник 8

Танці очей

М.М. Орос 10-11

Медична реабілітація і рефлексотерапія в неврології та сімейній медицині: від теорії до практики

О.Є. Коваленко 12-13

Дифференцированное лечение когнитивных нарушений

Т.Н. Слободин 14

IV Східноєвропейський курс з епілепсії ILAE-CEA

А.Є. Дубенко, Т.А. Литовченко, Л. Б. Мар'єнко та ін. 28-29

Розробка та валідація методики для оцінки ризику падінь із метою використання в межах первинної медичної допомоги 30-31

Поддерживающая терапия вортиоксетином в течение года при большом депрессивном расстройстве: эффективность и переносимость по данным анализа пяти исследований 32-34

Бессонница: последствия нарушения сна и пути решения проблемы

С.Г. Нетрусова 41

Біль у спині та м'язовий спазм: що треба знати неврологу?

М.М. Орос, В.В. Грабар 43-44

Нейропротекторная терапия острых неврологических состояний: «интуитивный» метод лечения или научно обоснованный подход?

С.А. Дубров, Л.А. Дзяк 45-46

Полимодальные эффекты Актовегина у пациентов с высоким уровнем коморбидности

М.Н. Кочуева 48-49

ПСИХІАТРІЯ

Эволюция антидепрессантов: может ли форма изменить содержание?

А.В. Зайченко 15

Панічний і генералізований тривожний розлади. У страху очі великі?

М.М. Орос, Т.В. Іваньо 17-18

Организация медицинской помощи пациентам с биполярным расстройством семейными врачами

И.А. Марценковский, И.И. Марценковская 19-21

Инсайт при расстройствах шизофренического спектра: связь с поведением, настроением и субъективным качеством жизни, лежащие в основе причины и перспективы лечения

P.H. Lysaker, M.L. Pattison, B.L. Leonhardt и др. 22-25

Сучасні підходи до лікування пацієнтів з обсесивно-компульсивним розладом та мігренню

М.М. Орос, Т.М. Слободін 26-27

Молодь і психічне здоров'я у світі, що змінюється 35

Что вызывает психоз? Общий обзор протективных факторов и факторов риска

J. Radua, V. RameUa-Cravaro, J.P.A. Ioannidis и др. 36-39

Коли не встигли зробити тромболізис: тактика ведення пацієнта з гострим ішемічним інсультом

За матеріалами X Міжнародної конференції для неврологів, психіатрів, психотерапевтів, лікарів суміжних спеціальностей «Нейросимпозіум» (11-13 вересня 2018 року, м. Одеса)

Із доповіддю про медичні аспекти ведення пацієнтів із гострим ішемічним інсультом виступив завідувач неврологічного відділення інтенсивної терапії (ВІТ) Інсультного центру Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), кандидат медичних наук Геннадій Петрович Пасічник. Лектор поділився з аудиторією досвідом лікування осіб з інсультом, яких госпіталізують до ВІТ.

Г.П. Пасічник

Насамперед Г.П. Пасічник звернув увагу присутніх на актуальність проблеми інсультів в Україні: щорічно реєструється близько 120 тис. випадків і 80% із них є ішемічними інсультами. До соціально активного життя повертаються менш як 20% пацієнтів, а частота постінсультної інвалідизації є дуже високою. У нашій країні смертність від інсульту посідає друге місце та становить 83-95 випадків на 100 тис. населення (близько 40 тис. осіб) на рік. Протягом першого місяця помирають 30-35% пацієнтів.

Чому ж показники такі погані? Слід виділити такі аспекти. Це соціальні причини, серед яких невисокий рівень культури й обізнаності та медичної інформованості населення, пізнє звертання хворих по медичну допомогу, а також пізнє транспортування до медичного закладу. На додачу згадаємо й про низький рівень оснащення лікувальних установ сучасним обладнанням і зависоку вартість тромболітиків та інших медикаментів, засобів для механічної реканалізації. З-поміж медичних причин важливо зазначити несвоєчасне розпізнавання ознак захворювання та, як наслідок, пізній початок лікування, а також пізнє чи недостатньо ефективне проведення діагностичних заходів.

Стратегія боротьби з інсультом полягає в профілактиці та лікуванні в гострий період. У межах профілактики ключовими напрямами надання допомоги є корекція артеріального тиску (АТ), застосування статинів, дезагрегантів і антикоагулянтів, каротидна хірургія, ангіопластика, стентування тощо. Терапія в гострий період передбачає етіотропне (медикаментозна й механічна реперфузія), базисне, нейропротекторне лікування та реабілітацію.

Єдиним на сьогодні методом ефективної допомоги при ішемічному інсульті є тромболітична терапія (ТЛТ), яка зазвичай проводиться лише у спеціалізованих центрах і відділеннях, де є можливість забезпечити цілісну оцінку стану пацієнта після інсульту. Лікарі часто побоюються проводити ТЛТ через можливі ускладнення тощо. Проте дотримання алгоритму дій на всіх етапах, відповідно до медичних протоколів, дає змогу мінімізувати ризики.

На жаль, у загальній концепції лікування ішемічного інсульту специфічним заходам приділяється недостатньо уваги, але саме вони забезпечують половину успіху всієї терапії. Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» (Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602), базисна терапія включає:

- респіраторну підтримку та захист дихальних шляхів;
- контроль серцево-судинної функції;
- корекцію АТ, рівня глюкози та температури тіла;
- інфузійну терапію, корекцію водно-електролітного балансу (ВЕБ);
- профілактику й лікування ускладнень.

Важливими аспектами терапії ішемічного інсульту є ретельний моніторинг і всебічна оцінка стану хворого. Крім того, невід'ємною складовою є правило чотирьох катетерів.

Для корекції гемодинаміки за наявності в пацієнта артеріальної гіпертензії потрібно підвищити дозу антигіпертензивних препаратів, які він приймав раніше. Якщо не вдалося досягти потрібних результатів, слід розглянути застосування ін'єкційних α-/β-адреноблокаторів, магнію сульфату й антагоністів кальцію. У разі розвитку артеріальної гіпотензії рекомендовано відмінити гіпотензивні засоби та призначити глюкокортикоїди. Для оцінки ступеня водно-електролітного дефіциту використовують адекватну волемічну підтримку. Крім того, через розлади ВЕБ може розвинутися тахікардія, тому потрібна корекція β-адреноблокаторами та/або подовження прийому серцевих глікозидів; за потреби застосовують медикаментозну седацію. Інфузійна терапія має обов'язково проводитися під контролем показників гематокриту, гемоглобіну, центрального венозного тиску, добового водного балансу.

Для лікування набряку мозку застосовують гіперосмолярні та гіпертонічні розчини кристалоїдів, колоїдів або їх комбінацію; розчин альбуміну 20-25%, осмодіуретики й салуретики, гліцерин (масляні розчини), штучну вентиляцію легень і медикаментозну седацію, краніотомію. У разі рефрактерного до фармакотерапії набряку та наявності ознак вклинення мозку останнім аргументом є декомпресійна гемікраніотомія.

При веденні пацієнтів, які перенесли інсульт, дуже важливе раннє ентеральне харчування. Слід чітко розробити дієту згідно із супутньою патологією (адаптовані суміші, їжа з високим умістом білка).

Якщо у процесі проведення соноскопії чи ангіографії встановлено розвиток тромбозу та шляхом візуалізації виявлені кілька вогнищ у різних басейнах, призначають гепарин перфузійно внутрішньовенно під контролем активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) і часу за методом Дюке чи Лі – Уайта. Якщо спостерігається вогнище ішемії значних розмірів, рекомендовано низькомолекулярний гепарин, оскільки є високий ризик трансформації та кровотечі.

Окремо слід зупинитися на профілактиці тромбозу, котра є дуже важливою. Вторинна профілактика інсульту починається з 1-4-го дня тромбозу. Стосовно вимог до дезагрегантної терапії: ризик геморагічної трансформації та кровотечі, насамперед внутрішньочерепної, має бути мінімальним; препарат має чинити нейропротективну й ендотеліопротективну дію (бути донатором оксиду азоту – NO). Стандартним дезагрегантом для тромбопрофілактики є ацетилсаліцилова кислота (АСК).

Біодоступність клопідогрелю при застосуванні блокаторів протонної помпи знижується в рази. Крім того, за даними Американської асоціації інсульту, дезагрегантний ефект клопідогрелю відсутній у 25-30% пацієнтів. Тому замість нього часто застосовують трифлузал (Дісгрен) – дезагрегант + донатор NO. На відміну від АСК, він потенціює NO (ендотеліальний релаксант), підвищує чутливість тканин до NO та захищає ендотелій. Це дає тканинам змогу краще переносити ішемію. Дія метаболітів триває 35 год, що дає змогу підтримувати концентрацію препарату вранці, у найнебезпечніший час для тромбозу.

Результати численних досліджень на тваринах показали, що вплив на процеси запалення є перспективною стратегією нейропротекції. Міжнародними аналізами доведено, що трифлузал (Дісгрен) має протизапальну й антиексайтотоксичну дію (запобігає загибелі клітин) при ішемічному пошкодженні.

Згідно з рекомендаціями Європейської організації з дослідження інсульту (2008), трифлузал призначають для вторинної профілактики інсульту (клас рекомендації I, рівень доказовості A). Він є настільки ж ефективним, як АСК, у зниженні частоти рецидивів, але ризик побічних ефектів при цьому нижчий. За рекомендаціями Американської колегії торакальних фахівців (2012), препарат рекомендований для тривалого застосування в пацієнтів із некардіоемболічним інсультом або транзиторними ішемічними атаками (клас рекомендації II, рівень доказовості B). За результатами метааналізів доведено вищу ефективність Дісгрену порівняно з АСК у співвідношенні користь / ризик геморагії. Згідно з даними Кокранівського огляду, прийом зазначеного препарату асоційований із нижчим ризиком геморагічних подій і значною перевагою над АСК щодо розвитку небажаних геморагічних ускладнень. Окрім того, застосування Дісгрену сприяє зниженню вираженості когнітивних порушень на 52% порівняно з контрольною групою (за даними Європейського дослідження TRIMCY), одного з провідних чинників інвалідизації в пацієнтів після інсульту. Також порівняно з АСК трифлузал продемонстрував зниження частоти нефатальних кровотеч на 6% (високий рівень достовірності доказів за системою GRADE). Відповідно до рекомендацій Американської академії неврології (2014), препарат слід поєднувати з кумаринами до досягнення міжнародного нормалізованого відношення 1,5-2,0 у пацієнтів із фібриляцією передсердь, у яких є високі ризики інсульту та кровотеч (рівень доказовості B).

Отже, всебічна інтенсивна терапія поліпшує стан пацієнта, який переніс інсульт, і перебіг захворювання, зменшує тривалість перебування у стаціонарі та пришвидшує повернення до соціально-активного життя. Найдієвішим методом лікування ішемічного інсульту є реканалізація: механічна та медикаментозна. Не варто нехтувати ретельним моніторингом, всеосяжною базисною терапією, простими доглядовими засобами, будь-якими методами нейропротекції тощо. Лікування постінсультних хворих має бути комплексним, спрямованим на відновлення дефіциту, стабілізацію супутньої патології та профілактику ускладнень. Адже вчасне й належне надання медичної допомоги – запорука збереження життя та максимального поліпшення здоров'я пацієнта.

Підготувала ***Олена Коробка***

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
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

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**

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт»,

м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.

Підписано до друку листопад 2018 р.
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 НА 2019 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 (29)**;
  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 – 375 грн
- на 6 місяців – 750 грн
- на 12 місяців – 1500 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

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 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 – 340 грн, на півріччя –170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 225 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
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com

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

Танці очей

За матеріалами X Міжнародної конференції для неврологів, психіатрів, психотерапевтів, лікарів суміжних спеціальностей «Нейросимпозіум» (11-13 вересня 2018 року, м. Одеса)

На конференції першу частину циклу лекцій про сакадні системи загалом, порушення сакад та особливості клінічної картини, фармакотерапію осцилопсії тощо, а саме власне бачення цих процесів представив завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психології Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос.

М.М. Орос

У своїй доповіді лектор доречно згадав слова засновника американської нейроофтальмології, доктора Девіда Зі (David Zee) про те, що ми всі живемо на краю стабільності з нашими сакадними системами. Сакадні рухи – це системи, що дають можливість бачити світ стабільно. Яку ж саме функцію виконують окорухові м'язи наших очей узагалі? Вони слугують для того, щоб зображення потрапило в центр найкращого зору. Завдяки окоруховим м'язам ми рухаємо очима, бачимо в різні боки. Вони пов'язані з різними положеннями нашого тіла, голови й тим, що відбувається навколо нас. Типи руху очей, їхні функції та стимули наведені в таблиці 1.

Окулоцефалічний рефлекс – це рухомі реакції очей на подразнення вестибулярного апарату, опосередковані шляхами, що проходять крізь стовбур мозку від вестибулярних ядер довгастого мозку до ядер відвідного й окорухового нервів. Окорухову функцію, яку виконують групи клітин мозочка, ядра під'язикового нерва та медіального вестибулярного ядра, називають нейронним інтегратором. Щоб рухати очима з постійною швидкістю й утримувати в ексцентричній позиції погляду, два нервові сигнали мають протидіяти еластичній тязі, що прагне повернути очі в положення «спокою». Такі сигнали називаються тонічними та фазовими компонентами. Механізм найменших змін тонічного компонента, що регулюються премоторним нервовим сигналом, і є нейроінтегратором. Нейрофізіологічні дані показують, що команда позиції (наприклад, для сакад, інтервалу) генерується з команди швидкості (приміром, для сакад, імпульсу) математичним процесом інтеграції стосовно часу. Нейронна мережа інтегрує в цьому математичному сенсі сигнали, що кодують швидкість, у сигнали, що кодують положення.

Система сакад та її функціонування

Сакади (в перекладі з давньофранцузької – «хлопок вітрила») – швидкі, чітко узгоджені рухи очей, що відбуваються одночасно та в одному напрямку. Вони можуть виникати мимовільно, рефлекторно чи бути частиною швидкофазових рухів під час ністагму. Сакади генерує стовбур мозку. Черв'як мозочка, ядро намету мозочка та флокулус беруть участь у калібруванні та модуляції сакадних реакцій. Нервові вибухові нейрони (в межах мосту й середнього мозку) виділяють від 10 до 12 мс в очікуванні сакади та випускають до мотонейронів іпсилатерального ядра відповідного нерва. Інгібіторні нейрони випускають до шостого ядра C/L.

Універсальні паузові нейрони розподіляються по всьому стовбуру головного мозку й чинять тонічний інгібувальний ефект. Їхня дія спрямована насамперед на запобігання небажаним і нав'язливим сакадам. Універсальні паузові нейрони закінчують активність приблизно за 15 мс до сакади, що дає змогу нервовим вибуховим нейронам активізуватися. Також інгібіторні вибухові нейрони пригнічують активацію антагоністичних екстраокулярних м'язів. Ядро відповідного нерва є горизонтальним центром погляду й отримує команди від усіх центрів, що забезпечують рухи очей.

Сакадний контроль

Кора головного мозку бере участь у контролі всіх класів руху очей. Узагалі рефлекторні збудливо-спрямовані рухи очей походять із задньої частини мозку, тоді як добровільні виникають із фронтальних ділянок. Фронтальна кора містить декілька ділянок, відповідальних за ініціювання горизонтальних сакад. Вони включають: фронтальне окорухове поле (FEFs), додаткове окорухове поле (SEFs) та дорсолатеральну префронтальну кору (DLPC).

Нейрони FEFs виділяються для сакади довільної, сакади, що керується пам'яттю, та рухів вергенції. Нейрони SEFs беруть участь у вивчених моделях поведінки окулярних рухів. DLPC контролює заплановані сакади до згаданих цілей. Тім'яні окорухові поля (PEFs) спрямовуються до FEFs і залучені у вивчення візуальних сцен та ініціювання рефлексивних візуально керованих сакад. Що стосується FEFs та PEFs, то вони значною мірою взаємопов'язані між собою. Скронево-тім'яно-потиличне (TPO) з'єднання займається сприйняттям візуальних рухів та плавним переслідуванням. Воно також відіграє значну роль у візуальній фіксації та утриманні погляду.

Сакадний шлях

Контроль горизонтальних сакад у півкулі є контралатеральним (розташований на іншому боці). Сигнали, що виникають унаслідок FEF (переважно невізуально керовані сакади) та PEF (переважно візуально керовані сакади), спускаються до імпульсних клітин контралатеральної парамедіанної ретикулярної формації моста (PPRF). Один фронтальний шлях проектується безпосередньо на PPRF, а інший – через хвостату, чорну субстанцію та верхній пагорбок (SC), перш ніж потрапити до PPRF. Шляхи через базальні ганглії підтримують рівновагу між рефлексивними та цілеспрямованими добровільними сакадами й допомагають запобігти нав'язливим сакадам. PEF також реалізує проекти через SC до PPRF.

Основні напрямки руху та типи сакад

Фізіологічні сакади зникають при фіксації погляду, інтрузивні ж являють собою неадекватні сакадичні

Таблиця 1. **Типи руху очей**

Тип руху очей	Функція	Стимул	Клінічні тести
Вестибулярні	Збереження стійкої фіксації при повертанні голови	Повертання голови	Фіксація на об'єкті при повертанні голови; калоричний тест
Сакади	Швидка рефіксація ексцентричного стимулу	Ексцентричне ретинальне зображення	Мимовільні рухи між двома об'єктами; швидкі фази оптокінетичного чи вестибулярного ністагму
Плавне слідкування	Фіксація рухомого об'єкта в центральній ямці	Переміщення зображення за сітківкою	Мимовільне слідкування за рухомим об'єктом; повільні фази оптокінетичного ністагму
Вергенція	Дисоційовані повільні рухи, що підтримують бінокулярний зір	Біназальна чи бітемпоральна диспаратність; розмитість зображення на сітківці під час руху об'єкта	Обсяг фузії, найближча точка конвергенції

Таблиця 2. **Основні типи та причини порушень сакад**

Поширеність ураження	Ефект
Окулярні рухові нерви	Повільні сакади, обмежений сакадний діапазон
Парамедіанна ретикулярна формація моста	Повільні горизонтальні сакади нормального або обмеженого діапазону
Ростральне інтерстиційне ядро медіального поздовжнього пучка	Повільні вертикальні сакади нормального або обмеженого діапазону
Сакадний вибух або універсальний паузовий нейрон	Опсоклон або тріпотіння
Задній (спинний) черв'як мозочка	Гіпометричні сакади
Церебральне ядро намету мозочка	Гіперметричні сакади
Верхній горбик чотиригорбикового тіла	Втрата коротких латентних експрес-сакад
Тім'яні окорухові поля	Збільшення сакадної латентності, порушення візуального пошуку
Фронтальні окорухові поля	Збільшення сакадної латентності до візуальних подразників
Додаткові окорухові поля	Погано запам'ятована послідовність сакад
Базальні ганглії	Труднощі з вивченням або передбаченням сакад

рухи, що не зникають при фіксації. Для виявлення останніх необхідний кількісний запис руху очей.

Інтрузивні сакади очей з інтерсакадним інтервалом (ІСІ) – пари маленьких горизонтальних сакад з амплітудою 0,5°, представлені квадратними хвилями-поштовхами, що проходять від та до серединної лінії. Повернення до точки фіксації відбувається при ІСІ 200 мс. У пацієнтів, частіше в старшому, а може бути в середньому віці, спостерігаються труднощі фіксації погляду (часто вона неможлива), на осцилопсію типово не скаржаться. Макросакади з ІСІ – інтрузивні сакади з осциляціями навколо серединної лінії, горизонтальні. Вони піднімаються вище точки фіксації, тобто спостерігається збільшення/зменшення амплітуди. Фіксація погляду неможлива (ІСІ – 200 мс). Такі сакади є симптоматичними та свідчать про осцилопсію. Тремтіння очей (флатер) без ІСІ – сакади пліч-о-пліч, із високою частотою та горизонтальними осциляціями, викликаються конвергенцією. Опсоклонус без ІСІ – інтрузивні сакади пліч-о-пліч у всіх напрямках, переривчасто-вибухові, дуже швидкі, з горизонтальним, вертикальним, ротаційним компонентами. Є типово симптоматичними та вказують на осцилопатію. Тремтіння очей та опсоклонус, можливо, виникають через нестабільність у біполярному нейроні пауз. Локалізуються в OPNs, ядрі намету й асоціюються з міоклонусом, атаксією, емоційною лабільністю.

Порушення сакад

Час ініціації сакади (латентність) перебуває під впливом предмету, уваги та рівня свідомості. Лобно-тім'яні ураження можуть спричинити набуття окулярної моторної апраксії з різко порушеною активацією вольових сакад, тоді виникають мимовільні сакади (наприклад, гемодинамічний інсульт). Парієтальна кора є посередником для сакад у напрямку нових візуальних цілей. Однобічні парієтальні ураження можуть спричинити гіпометричні контралатеральні сакади. Як правило, це помітніше в разі правого (недомінантного) ураження. Хвороба базальних ганглій може призвести до зростання затримок при утворенні сакад: більших – при хворобі Гентінгтона, менших – при хворобі Паркінсона. Розлади сакадної точності означають захворювання мозочка й зазвичай призводять до гіперметрії (перевищення сакад). Основні типи та причини порушень сакад наведені в таблиці 2.

Клінічна оцінка сакад

Щодо патології сакади можна поділити на: розлади ініціації (тривалість і латентність) та швидкості (повільні сакади), відсутні чи небажані сакади, порушення точності (гіпо-/гіперметричні сакади).

У клініці добровільні сакади оцінюються шляхом запиту пацієнта на рефіксацію між двома цілями (наприклад, пальцями екзаменатора), як правило, відокремлені на 30-40°. Звичайні рухи рефіксації мають виконуватися за допомогою однієї сакади або можуть понизити ціль і потребувати однієї чи двох розв'язувальних сакад для досягнення мети. Три чи більше рефіксаційні сакади вважаються гіпометричними та ненормальними, особливо якщо асиметричні. Гіперметричні сакади перевищують цілі та завжди аномальні, що часто вказує на дисфункцію мозочкової системи. Сакадна гіпометрія вказує на церебральну дисфункцію, але іншим способом (окремо) не локалізується.

Фармакотерапія осцилопсії

Насамперед дуже важливо розуміти різницю між інтрузивними сакадами та ністагмом, щоб призначити оптимальне лікування. Для цього неврологу треба уважно вислухати скарги хворого з нейроофтальмологічними проблемами, з якими він прийшов на консультацію (найчастіша – головокружіння). Так, ністагм – це ініціально аномальний рух, тобто повільний дрейф ока від бажаного положення; він є ритмічним, регулярним, тривалим і стійким. Інтрузивні сакади представлені ініціально нормальним рухом ока, що є неритмічним, нестабільним переміжним, нестійким або викликаним зміною погляду.

Часто пацієнт із нейроофтальмологічними порушеннями скаржиться на осцилопсію – відчуття, що нерухомі об'єкти рухаються в просторі, котре спричиняють ністагми й інтрузивні сакади. Осцилопсія та головокружіння нерідко є супутніми станами. Насамперед потрібно покращити загальний стан хворого, зменшити тривожність. Серед рекомендованих препаратів – анксіолітики: клоназепам, Гамалате B_6; габапентин (Ньюропентин); прегабалін (Зонік); баклофен. Анксіолітик позиціонується як один із найкращих засобів у зниженні симптомів тривоги. До того ж такі препарати знижують напруження та мають заспокійливу дію. Що стосується клоназепаму, то його мінус полягає в тому, що ці таблетки потрібно приймати все життя, поступово підвищуючи дозу. Хорошим варіантом заміни є Гамалате B_6, що впливає на ГАМК-ергічну систему в цілому та дає можливість зменшити відчуття осцилопсії.

У Гамалате B_6 поєднуються чотири природні метаболіти мозку: гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), гамма-аміно-бета-оксимасляна кислота (ГАБОМК), магнію глутамат гідробромід (МГГ) та піридоксин (вітамін B_6). ГАМК заповнює дефіцит ендогенних ГАМК-ергічних речовин, усуває тривогу й напругу, сприяє позитивній реакції на стресори, покращує концентрацію уваги, пам'ять, когнітивні функції, гальмує ноцицептивну стимуляцію. МГГ блокує глутаматні рецептори, внаслідок чого швидко усуває збудження, тривогу, має релаксувальну дію. Піридоксин бере участь у синтезі ГАМК із глутамінової кислоти, відновлює синтез дофаміну та серотоніну, поліпшує енергообмін нейронів. ГАБОМК – природний метаболіт мозку, що має протисудомний ефект, покращує пам'ять, нормалізує сон, заповнює дефіцит ендогенної ГАМК за її нестачі, виконує функцію холінергічної стимуляції, легше проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Анксіолітична дія Гамалате B_6 була продемонстрована в дослідженні M. Martinez Mendoza (1992) за участю 100 пацієнтів (середній вік – 41 рік) із симптомами тривоги, в ході якого вивчали наслідки заміни бензодіазепінів (БЗД) на Гамалате B_6. Учасників було поділено на дві групи. У групі А хворі не приймали анксіолітичні засоби та мали сильний або тяжкий ступінь тривоги. Протягом 30 днів вони приймали Гамалате B_6 по 2 таблетки 3 рази на добу після прийому їжі. У групі Б пацієнти зі значною тривожністю приймали БЗД понад місяць. Потім дозу БЗД знизили в половину й додали ½ дози Гамалате B_6. Дію препаратів та ступінь тривожності (визначали за шкалою Гамільтона) оцінювали на початку, на 15-й і 30-й день терапії. Була показана майже вдвічі більша ефективність Гамалате B_6 після 30 днів лікування, ніж після 15 днів. При заміні БЗД на Гамалате B_6 профіль тривожності не погіршився в жодного пацієнта.

Отже, Гамалате B_6 може стати прийнятним замінником БЗД для зниження симптомів тривоги або чергуватися з ними. Заміна БЗД на Гамалате B_6 добре переноситься та не зумовлює синдрому відміни. Ефективність препарату аналогічна також для пацієнтів, які приймали чи не приймали анксіолітики.

На завершення своєї доповіді професор М.М. Орос пообіцяв аудиторії, що друга частина лекцій про сакадні системи, зокрема ністагм, буде не менш цікавою та пізнавальною.

Підготувала ***Олена Коробка***

О.Є. Коваленко, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Медична реабілітація і рефлексотерапія в неврології та сімейній медицині: від теорії до практики

11-12 жовтня в м. Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика. У межах конференції був проведений V з'їзд громадської організації «Українська асоціація рефлексотерапії та медичної акупунктури» (ГО «УАРМА») зі звітно-виборчими заходами. Організатори конференції: ГО «УАРМА», НМАПО ім. П.Л. Шупика, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС), ГО «Асоціація сімейної медицини». Інформаційні та мас-медіа партнери: Національна наукова медична бібліотека України, видання «Здоров'я України. Медична Газета», «Ваше здоров'я», «ЗОЖ в Украине».

Реабілітаційно-профілактичному напряму в сучасній медицині у світі та в Україні приділяється дедалі більше уваги. Особливої актуальності він набуває при неврологічних – найбільш інвалідизуючих – розладах, за наявності яких медичну допомогу хворим мають забезпечувати й неврологи, й сімейні лікарі. Розширювати можливості медичної реабілітації та профілактики захворювань слід як кількісно, так і якісно. Це обгрунтовує активніше залучення інших методик – немедикаментозних і медикаментозних, зокрема рефлексотерапії. Тому нові чи раніше відомі, але мало використовувані методи реабілітації та профілактики потребують подальшого впровадження у практику, адже на сучасному етапі вже на первинній ланці медичної допомоги мають бути запропоновані певні заходи й залучені безпосередньо самі пацієнти. Нерідко залишається відкритим питання щодо меж компетенції лікарів різних ланок медичної допомоги для забезпечення адекватної реабілітаційно-профілактичної підтримки; недостатньо використовується визнаний у всьому світі потужний потенціал традиційної східної медицини, що робить розкриття цих питань надзвичайно актуальним. Як відомо, вдосконалення концептуального підходу до поліпшення та збереження здоров'я населення, профілактики захворювань у всьому світі обгрунтовано невпинним зростанням захворюваності та смертності, збільшенням масштабів алергізації населення, негативних наслідків руйнівних впливів техногенних і психогенних чинників, невиправданої поліпрагмазії.

Велику увагу цій проблемі разом із ГО «УАРМА» приділяє мультидисциплінарна кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги (СМАПД) Інституту сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, котра й виступила співорганізатором заходу. На кафедрі розроблено дві навчальні програми, присвячені реабілітаційно-профілактичним заходам, які сімейний лікар може успішно використовувати у своїй повсякденній практиці.

У конференції брали участь представники професорсько-викладацького складу провідних вищих навчальних (ВНЗ) і медичних закладів України – НМАПО ім. П.Л. Шупика, Львівського національного медичного університету (НМУ) ім. Данила Галицького, Державного ВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, НМУ ім. О.О. Богомольця, Приватного ВНЗ «Київський медичний університет Української асоціації народної медицини», Державної установи (ДУ) «Інститут ортопедії та травматології Національної академії медичних наук (НАМН) України», які надали цікавий лекційно-інформаційний матеріал і провели майстер-класи, що ґрунтувалися на результатах наукових досліджень і великому практичному досвіді. Доповідачами були професори, доценти, кандидати та доктори медичних наук, а також практичні лікарі з різних регіонів України й іноземні гості. На конференції зібралися лікарі сімейної медицини, рефлексотерапевти, неврологи, реабілітологи та інші.

Захід відкрив директор Інституту сімейної медицини, доктор медичних наук, професор О.Г. Шекера, який розповів про актуальні питання розвитку сімейної медицини в Україні та світі, гостру необхідність упровадження профілактичних і реабілітаційних напрямів у всіх галузях медицини та зокрема в сімейній медицині. З вітальним словом виступили президент ГО «Українська асоціація сімейної медицини», завідувач кафедри СМАПД, доктор медичних наук, професор Л.Ф. Матюха; президент ГО «Асоціація фахівців народної та нетрадиційної медицини», завідувач кафедри фітотерапії, гомеопатії та біоенергоінформаційної медицини Приватного ВНЗ «Київський медичний університет Української асоціації народної медицини», доктор медичних наук, професор Т.П. Гарник.

Свою доповідь як голова конференції, доктор медичних наук, президент ГО «УАРМА», професор кафедри СМАПД Інституту сімейної медицини НМАПО (за сумісництвом головний науковий співробітник наукового відділу внутрішньої медицини ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС) я присвятила досягненням і проблемним питанням у сфері розвитку профілактично-реабілітаційного напряму – рефлексотерапії – за останні 5 років статутної діяльності ГО «УАРМА», а також деяким напрямам роботи кафедри СМАПД. Були підсумовані результати торішньої діяльності у вигляді проведених наукових досліджень, визнаних у світі, підвищення кваліфікації членів асоціації в навчальних закладах різних країн і на провідних форумах світу за профілем конференції, освітньої та благодійної роботи й запропоновані нові напрями розвитку ГО «УАРМА».

Також було зазначено, що конференція присвячена 100-річчю НМАПО ім. П.Л. Шупика, адже саме в цьому закладі вперше в Україні започатковане викладання та вивчення рефлексотерапії – унікального профілактично-реабілітаційного напряму, коріння якого походить із давньосхідної медицини. Титанічними зусиллями члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Є.Л. Мачерет та її однодумців за потужної та всебічної підтримки академії (в ті часи – Київського інституту післядипломної освіти лікарів) побудовано чітку навчальну, наукову та лікувально-консультативну систему в сфері рефлексотерапії. Крім того, було зауважено, що за участю членів ГО «УАРМА» завершені та тривають наукові дослідження, котрі стосуються акупунктури та суміжних методик, на кафедрі СМАПД НМАПО ім. П.Л. Шупика (О.Є. Коваленко, Л.Ф. Матюха, В.В. Абраменко), в науковому відділі внутрішньої медицини ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС (О.Є. Коваленко, М.Є. Чіжикова), на кафедрі реабілітації та нетрадиційної медицини Львівського НМУ ім. Данила Галицького (Л.В. Андріюк та ін.), кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини Державного ВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського» (Л.С. Бабінець, А.Л. Надкевич), у ДУ «Інститут травматології та ортопедії» НАМН України (О.Є. Юрик та ін.).

Результати досліджень цих спеціалістів отримали широке визнання й доповідалися на провідних конгресах світу, організованих Всесвітньою федерацією товариств із акупунктури та моксатерапії (WFAS), Міжнародною радою з медичної акупунктури та відповідних технік (ICMART); публікуються в наукових виданнях світу (США, Китаю, Німеччини) та України, зокрема з цитуванням у базах даних SCOPUS, Google Scolar, LLBA, Database of CSA

MedLine, PubMed, Index Medicus тощо, тим самим представляючи Україну та українську асоціацію на світовій арені.

Були також названі світові форуми, в яких брали участь співробітники асоціації та НМАПО: 8-ма Всесвітня конференція з акупунктури (2-4 жовтня 2013 р., м. Сідней, Австралія), Всесвітня конференція з акупунктури та інтегративної медицини (WFAS 2014, м. Х'юстон, Техас, США), 18-та Щорічна всесвітня конференція з акупунктури та традиційної китайської медицини (24-27 вересня 2015 р., м. Торонто, Канада), XVIII Конгрес ICMART (2016 р., м. Софія, Болгарія), Всесвітня конференція WFAS (4-6 листопада 2016 р., м. Токіо/Цукуба, Японія), ICMART-iSAMS 2018 – Всесвітній конгрес із медичної акупунктури (7-9 вересня 2018 р., м. Мюнхен, Німеччина). Члени асоціації багаторазово підвищували свою кваліфікацію з акупунктури та суміжних методик у найкращих навчальних закладах різних країн світу.

На додаток було зазначено, що за активної участі Інституту сімейної медицини, а саме кафедри СМАПД, ГО «УАРМА» проводяться щорічні науково-практичні конференції, які вже стали традиційними, де представляють результати наукової діяльності провідних фахівців у сфері рефлексотерапії, медичної реабілітації в неврології, сімейної медицини, педіатрії – як професорів, доцентів, так і практичних лікарів з України та інших країн; проводяться майстер-класи, відбуваються теплі зустрічі та фахові дискусії серед однодумців. Було також наведено приклади того, як розвивається навчально-методична, просвітницька робота, благодійна та міжнародна діяльність.

Доказовість – головна тема доповіді доктора медичних наук, професора Т.П. Гарник, адже лише основана на наукових принципах народна медицина є доказовою й тому має право на існування. Доповідач зауважила, що науковці й практики спільно працюють над створенням доказової бази методів рефлексотерапії, гомеопатії, фітотерапії та народної медицини.

Від групи авторів із кафедри реабілітації та нетрадиційної медицини Львівського НМУ ім. Данила Галицького (завідувач – доктор медичних наук, професор Л.В. Андріюк) доцент О.М. Грабоус продемонстрував вражаючі результати застосування су-джок акупунктури при лікуванні жінок із постоваріоектомічним синдромом.

До питань жіночого здоров'я, зокрема передменструального болю, звернувся з огляду на результати своєї практики та практики колеги В.А. Симоняна досвідчений рефлексотерапевт С.В. Аснес. Ними напрацьовані прогресивні акупунктурні методики щодо підвищення якості життя жінок із гінекологічними проблемами.

Велику зацікавленість учасників конференції викликала робота групи науковців Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського під керівництвом доктора медичних наук, професора Л.С. Бабінець. Поєднання методів рефлексотерапії та фармакупунктури гомеопатичними засобами надвисоких розведень зумовлює біорегуляційний ефект, даючи очікуваний і доведений високий результат у лікуванні вертеброгенного больового синдрому в неврології та сімейній медицині.

Не залишилася поза увагою й медикаментозна терапія, адже саме комплексний підхід дає змогу досягти успіхів у складних клінічних випадках. Група авторів під керівництвом доктора медичних наук, професора В.П. Губенка (НМАПО ім. П.Л. Шупика) представила доповідь щодо специфічного введення медпрепаратів – «Медикаментозні блокади в комплексному лікуванні попереково-крижових радикулопатій у хворих із великими грижами спинальних дисків», проілюстровану цікавим клінічним прикладом (доповідач – В.С. Соловйова).

Доктор медичних наук, професор О.Є. Юрик із ДУ «Інститут травматології та ортопедії» НАМН України поділилася досвідом застосування рефлексотерапії при лікуванні остеопорозу та під час реабілітації хворих після вертебропластики.

Тематика питань, над якими працюють сьогодні лікарі-рефлексотерапевти, сімейні лікарі, неврологи та реабілітологи, що брали участь у конференції, вражає своєю широтою. Під моїм керівництвом було представлено низку доповідей за результатами наукових досліджень, які опиралися на переконливі доказові дані, проводились і тривають на базі кафедри СМАПД НМАПО ім. П.Л. Шупика та наукового відділу внутрішньої медицини ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС. Йшлося й про реабілітацію дітей із органічними ураженнями нервової системи (В.В. Абраменко) – дисертаційна робота на цю тему була успішно захищена майже рік тому, й про моделювальний вплив акупунктури на поліпшення кровообігу у хворих після інсультів (М.Є. Чіжикова), й про застосування фармакупунктури в механізмі нейропластичності як здатності нервових тканин до структурної та функціональної перебудови, й про використання мікросистем у діагностиці патологій нервової системи (О.Є. Коваленко).

Важливими результатами свого досвіду поділився практичний лікар А.Ю. Мовчан із м. Моршина – програмами та схемами терапії пацієнтів, які отримують короткочасне (10-14 днів) лікування в санаторно-курортних закладах.

Цікаву дискусію викликала доповідь гостя зі США, професора Володимира Бобкова. Що краще: віддати перевагу пульсовій діагностиці та безбольовим методам японської школи акупунктури (В. Бобков), залишитися вірним класичним китайським традиціям (С.В. Аснес) або ж є сенс оволодіти обома методиками й віддавати перевагу котрійсь із них, зважаючи на індивідуальні потреби пацієнта? Обговорення теми було продовжено наступного дня роботи конференції, під час майстер-класів.

Саме холістичний (цілісний) підхід до хворого й об'єднав лікарів сімейної медицини та рефлексотерапевтів. Адже рефлексотерапія пропонує цілу низку засобів надання як невідкладної допомоги, так і допомоги при хронічних розладах. Проблема недостатньої медичної грамотності є соціальною, й саме лікарі сімейної медицини можуть навчити людину надати собі першу медичну допомогу, наприклад, при головному болю, запамороченні, задишці, болях у спині тощо. Не спішити ковтати пігулки, а спробувати вплинути на свій стан, наприклад, масажем вушної раковини, голови, кистей, стоп тощо. Громадські організації, такі як ГО «УАРМА», прагнуть здійснити прорив у позитивному ставленні й медичного керівництва, й самого суспільства до нефармакологічних методів оздоровлення організму. І недарма від самого початку й до її завершення конференцію гаряче підтримувала президент Української асоціації сімейної медицини, професор Л.Ф. Матюха.

Слід віддати належну шану всім ентузіастам, які несуть тягар «перетворення» протоколів медичної допомоги на реальні помічні й демократичні засоби лікування громадян України.

Закінчився перший день конференції вікториною, де учасники – лікарі сімейної медицини та рефлексотерапевти – перехресно ставили один одному фахові запитання, виявивши при цьому високий рівень обізнаності у сфері опонента. Нагороди чекали на всіх, а також на найактивніших і найдосвідченіших лікарів – членів ГО «УАРМА».

Другий день конференції відбувся на базі ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС. Ця установа широко відкриває двері тим, хто сповідує принципи профілактики, новаторства, зокрема використання унікальних комплементарних методик. Тепле привітання учасникам конференції прозвучало з вуст завідувача відділу внутрішньої медицини, доктора медичних наук, професора А.М. Кравченка.

У межах заходу чимало спеціалістів у своїй галузі провели майстер-класи. Мною був виконаний сеанс фармакупунктури іпідакрином при лікуванні хронічних порушень мозкового кровообігу та патології шийного відділу хребта. Таким чином, відвідувачі конференції змогли спостерігати за поєднанням акупунктури та медикаментозної терапії.

Застосування «аплікаційного костюму» за методикою М.Г. Ляпка продемонструвала науковий співробітник «Центру здоров'я Ляпка» Н.В. Михайленко. Обгорнутий аплікаторами доброволець, голова якого ще й була розташована в зоні дії міні-піраміди, після півгодинного сеансу констатував прекрасне самопочуття та відчуття відпочинку й бадьорості.

Ефективну щодо поліпшення лімфо- та венодренажу, омолодження, але ще малопоширену в Україні методику «гуа-ша» продемонструвала лікар-рефлексотерапевт М.Є. Чіжикова.

Уже вдруге продемонстрував на своєму майстер-класі сеанс пульсової діагностики й лікування за японською школою акупунктури професор В. Бобков.

На конференцію до Києва приїхали гості з багатьох куточків України, США, Німеччини, Грузії, щоб ознайомитися з новими тенденціями, поділитися досвідом, отримати практичні навички найрізноманітніших методик лікування.

За результатами роботи конференції було зроблено висновки та прийнято резолюцію, в якій зазначено, що інтеграція методів рефлексотерапії в систему реабілітації хворих і профілактики різних захворювань, зокрема в діяльність лікарів загальної практики та вторинної ланки, є актуальною та перспективною.

Дифференцированное лечение когнитивных нарушений

Во всем мире насчитывается около 50 млн людей с деменцией – синдромом, при котором происходит деградация когнитивной функции. По оценкам, ежегодно возникает около 10 млн новых случаев заболевания (Всемирная организация здравоохранения, 2017).

Дифференцированному лечению нарушений интеллектуальных функций был посвящен доклад, который представила в ходе научно-практического семинара «Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с цереброваскулярной патологией и менеджмент боли» **профессор кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Татьяна Николаевна Слободин**.

Пациент с когнитивным дефицитом: причины

Когда на прием приходит человек, который начал испытывать сложности в выполнении повседневных задач (покупки, коммунальные платежи, прием лекарств) и стал зависимым от окружающих, можно предположить, что когнитивные нарушения у него достигли степени деменции. Однако первое, что нужно исключить в таком случае, – это депрессия. Кроме того, следует подумать о том, что когнитивный дефицит может быть связан с хроническим психическим расстройством или обусловлен потенциально обратимыми деменциями (вызванными алкогольно-наркотической зависимостью, хроническими инфекциями, воспалительными заболеваниями мозга, нормотензивной гидроцефалией, лимбическим или герпетическим энцефалитом, энцефалопатией Вернике, эндокринными расстройствами, приемом снотворных или седативных препаратов и др.).

В свою очередь, среди хронических заболеваний с прогрессирующими до степени деменции когнитивными нарушениями выделяют первично корковые, первично подкорковые, корково-подкорковые (болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Хантингтона, паркинсонизм с деменцией, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию и др.). К быстропрогрессирующим деменциям относят болезнь Крейтцфельдта-Якоба (67%), а также неприонные заболевания (33%) – злокачественный нейролептический синдром, аутоиммунную патологию (энцефалит Хашимото, лимбический энцефалит), инфекции, опухоли. Докладчик отметила, что при быстропрогрессирующей деменции неясной этиологии целесообразно назначение кортикостероидов.

Наиболее частыми причинами деменции являются БА, которая приводит к развитию около 50% случаев от общего количества всех деменций, сосудистая деменция, их сочетание, деменция с тельцами Леви. На долю восстановимых деменций приходится 5%.

Причины развития деменции на фоне цереброваскулярных заболеваний могут быть связаны с поражением сосудистой стенки (атеросклероз, артериосклероз, амилоидная ангиопатия, васкулиты, сосудистые аномалии), с кардиальными причинами (фибрилляция предсердий, эндокардиты, кардиомиопатия), а также с заболеваниями крови (гемоглобинопатии, коагулопатии).

ГЛИАТИЛИН®
Холина альфосцерат
Проникает через ГЭБ[1,2]
ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЕВРОПЕЙСКИЙ ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА[3]
НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО ПРОНИКАЕТ ЧЕРЕЗ ГЭБ[1,2]
(ишемический инсульт[3,6,8], черепно-мозговая травма[7,9], деменция[4,8])
Р/с МЗ Украины для: Глиатилин, раствор для инъекций, 1000 мг/4 мл № UA/2196/01/01 от 30.03.2014 г.; Глиатилин, капсулы по 400 мг № UA/2196/02/01 от 22.06.2010 г.
Январь 2017
Защищает мозг от повреждения[10]
Восстанавливает продуктивное мышление, движение, речь[5,6]
Повышает уровень сознания при сопоре и коме[6,9]
Уменьшает частоту инвалидизации[5,7,8]
Краткая характеристика лекарственного средства Глиатилин в ампулах и капсулах.
Глиатилин относится к группе центральных холиномиметиков с преимущественным влиянием на ЦНС. Глиатилин улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, положительно влияет на пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов. Применяется в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы (раствор для инъекций), а также при дегенеративно-инволюционных мозговых психоорганических синдромах, при нарушениях мозговой деятельности, характеризующихся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией. Как правило, Глиатилин хорошо переносится даже при длительном применении. Возможно возникновение тошноты, очень редко возможны абдоминальная боль и кратковременная спутанность сознания. Для более детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения.
Производитель лекарственных средств Глиатилин: Италфармако С.п.А., Виале Фулвио Тести, 330–20126 Милан, Италия.
1. Саваттеева Т.Н., Якуцени П.П., Лукьянова И.Ю.,Афанасьев В.В. «...Структура – функция – терапевтический эффект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинергических веществ). Атмосфера. Нервные болезни. 2011; 27-36.
2. Tayebati S. K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J Neurol Sci. 2011 Mar 15;302 (1–2):49–57.
3. Barbagallo S. G. et al. Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks//An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. 1994; 717: 253–269.
4. Parnetti L. et al. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data// Drugs&Aging. 2001
5. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Лапшина И. А. «Глиатилин в лечении постинсультных больных», Здоровье Украины № 3 (22), октябрь,2012.
6. Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147.
7. Mandat T, Wilk A, Manowiec R, Koziarski A, Zielinski G, Podgorski JK. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alphoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol Neurochir Pol., 2003.
8. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro AM., Rea R., Traini E. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: Interim Results after Two Years of Treatment. J Alzheimers Dis., 2014.
9. Ніконов В.В., Кривобок В.І., Білецький О.В. Гліатилін у комплексі інтенсивної терапії раннього післяопераційного періоду хворих на травматичну хворобу в клініці політравми. Журнал «Медицина неотложных состояний», 2011.
10. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2010; 4(1): 20-28
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Глиатилин.
Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения с целью использования в профессиональной деятельности.
ITALFARMACO
04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127
DileO FARMA

Сосудистые деменции: на что обратить внимание

Профессор Т. Н. Слободин остановилась на двух вариантах сосудистой деменции: атеросклеротической энцефалопатии и церебральной амилоидной ангиопатии, которые клинически проявляются сходными когнитивными нарушениями подкоркового типа в сочетании с нарушениями походки и равновесия, мочеиспускания по центральному типу и эмоционально-мотивационными расстройствами.

При прогрессирующей подкорковой энцефалопатии пациент без проблем справляется с так называемым тестом трех слов (повтор трех названных слов сразу и через 10 мин), тогда как тест на рабочую память (в течение 1 мин назвать как можно больше животных или слов на определенную букву (норма – 12) вызывает затруднения. Причины нарушения внимания и рабочей памяти зачастую кроются и в других патологических состояниях (например, тревожное расстройство, нарушения сна, синдром обструктивного апноэ сна).

Профилактикой цереброваскулярной патологии атеросклеротического генеза, которая могла бы предотвратить или отсрочить наступление конитивных нарушений, является гипотензивная, антитромбоцитарная, антикоагулянтная (при необходимости), ангиопротекторная терапия, а также лечение заболеваний сердца.

При церебральной амилоидной ангиопатии на МРТ-снимках можно увидеть маленькие черные очаги гемосидероза – следы мелких кровоизлияний. Фактором риска развития крупных геморрагических очагов при амилоидной ангиопатии, кроме артериальной гипертензии, черепно-мозговых травм, является как раз тромболитическая, антикоагулянтная, антитромбоцитарная терапия (Rosand et al., 2000). Поэтому, используя методы нейровизуализации, необходимо обязательно дифференцировать атеросклеротическую энцефалопатию от амилоидной ангиопатии.

Критерии, которые подвергают сомнению диагноз сосудистых когнитивных нарушений, – раннее и неуклонно прогрессирующее нарушение памяти, отсутствие других неврологических симптомов, отсутствие цереброваскулярных очагов по данным МРТ. При этом наличие атрофии гиппокампа и коры, семейный анамнез деменции позволяют предположить БА.

Наличие сосудистых изменений по данным МРТ, нарушений равновесия и мочеиспускания у пациентов с выраженным ухудшением памяти свидетельствует о том, что, скорее всего, к сосудистой энцефалопатии присоединилась БА.

Лечение БА подразумевает пожизненный прием антихолинэстеразных препаратов (галантамина, донепезила или ривастигмина), ингибиторов NMDA-рецепторов (мемантина). Терапевтический эффект начинает отмечаться на протяжении 2-6 нед от начала курса (лучше наблюдать пациента в течение нескольких месяцев). Продолжать лечение следует, учитывая прогрессирование заболевания, при этом целесообразно ограничивать назначение седативных препаратов; параллельно следует проводить коррекцию других расстройств (например, воспалительных процессов в мочевыводящей системе, метаболических нарушений).

Ортостатическая гипотензия как фактор риска деменции

Вопрос о связи ортостатической гипотензии и когнитивных нарушений у пожилых пациентов крайне актуален сегодня, поскольку ортостатическая гипотензия является фактором риска деменции в возрасте старше 65 лет (S. Mahrabian, 2010; Q. Ashton, 2012). Это обусловлено тем, что у пожилых пациентов развивается кардиоваскулярная нестабильность. Проявляется ортостатическая гипотензия такими симптомами, как утомляемость, головокружение, нарушение концентрации внимания и памяти, падения, предсинкопальные и синкопальные состояния в ситуациях, когда пациент долго стоит, либо при переходе из горизонтального положения в вертикальное.

Если пожилой пациент жалуется на головокружение, обязательно следует уточнить, при каких обстоятельствах оно появляется и как проявляется. Также следует измерить артериальное давление (АД) у пациента в положении лежа и стоя (через 5 мин). Падение систолического АД на 30 мм рт. ст. и диастолического АД на 20 мм рт. ст. свидетельствует об ортостатической гипотензии, которая может присоединяться к любому виду когнитивных нарушений, усугубляет их и постепенно приводит к деменции. К медикаментам, которые могут усиливать это состояние, относятся β-блокаторы, неконтролируемый прием других гипотензивных средств, а также антихолинэстеразные препараты, которые пациент принимает в рамках терапии БА.

Ингибиторы холинэстеразы, улучшая когнитивные функции у пациентов с БА и деменцией с тельцами Леви и другими вариантами паркинсонизма, могут увеличивать риск и усугублять проявления ортостатической гипотензии, поэтому должны назначаться после тщательного обследования пациента (Y. Masuda, 2011).

Холин в реабилитации пациентов с когнитивными нарушениями

Профессор Т. Н. Слободин отметила, что у всех пожилых пациентов, в том числе у лиц с цереброваскулярными нарушениями и БА, обнаруживается дефицит холина. Последний является источником для синтеза ацетилхолина и пластическим материалом для оболочки нейрона.

Результаты исследования ASCOMALVA, проведенного в Италии с участием 210 пациентов в возрасте от 56 до 91 года, показали, что назначение холина альфосцерата (Глиатилин) в дозе 1200 мг/сут совместно с донепезилом (ингибитором холинэстеразы) по 10 мг/сут у лиц с БА и ишемическими поражениями головного мозга способствовало замедлению прогрессирования когнитивного угасания по оценке нейропсихологического тестирования, восстановлению социальной активности и способности к самообслуживанию (F. Amenta, 2012, 2014). Глиатилин в сочетании с донепезилом в исследовании ASCOMALVA продемонстрировал достоверное улучшение когнитивных функций в сравнении с изолированно принимаемым донепезилом в той же дозе. Сочетание Глиатилина с антихолинэстеразными препаратами позволяет, не увеличивая дозу последних, добиться благоприятного эффекта в отношении когнитивных функций, при этом снижая риск побочных эффектов у пациентов, склонных к ортостатической гипотензии или уже имеющих ее проявления.

Было отмечено, что Глиатилин является эффективным и наиболее изученным предшественником холина в лечении когнитивных нарушений: европейская доказательная база основывается на результатах терапии более чем 4300 пациентов (F. Amenta, 2010, 2014). Он обладает пробуждающим эффектом у пациентов с нарушенным сознанием (внутривенно до 4 г/сут за 2-4 инъекции), а также способствует восстановительному лечению после инсульта, черепно-мозговой травмы (3-6 мес, 400 мг 2-3 р/сут).

Подготовила ***Александра Демецкая***

Эволюция антидепрессантов: может ли форма изменить содержание?

По материалам Международной научно-практической конференции «Практика, образование, исследования» (17 мая 2018 года, г. Харьков)

Значению лекарственной формы (ЛФ) в аспекте современной парадигмы лечения больших депрессивных расстройств (БДР) посвятила свой доклад **заведующая кафедрой фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко.**

Эволюция антидепрессантов

Эффективность препаратов для лечения БДР в терапевтических дозах можно назвать сопоставимой. При этом они отличаются спектром своих механизмов действия и т.н. шлейфом побочных эффектов. Неслучайно сегодня огромное значение имеет персонификация в каждой области медицины, поскольку индивидуальные особенности пациента в совокупности с индивидуальными особенностями лекарства – это и есть т.н. золотое сечение, которое позволяет очень гибко подойти к вопросам эффективности и безопасности терапии. При этом лекарственные средства (ЛС) – это не только активный фармацевтический ингредиент (АФИ), обеспечивающий основную фармакодинамику, но еще и «одежда», в которую он облачен, – ЛФ. Последняя значит не меньше, чем содержание препарата, так как может изменить применение известных молекул.

История создания антидепрессантов интересна и увлекательна. Одним из препаратов, прошедших настоящую эволюцию в своем развитии, является тразодон, который проделал путь от простой таблетки до инновационной ЛФ в психофармакологии.

Лектор отметила, что таблетка тразодона 50 мг, попадая в организм, выгружала действующее вещество подобно самосвалу: препарат быстро поступал в кровь, создавал пиковую концентрацию и так же быстро выводился из организма. В психиатрии такие ЛС не очень удобны, ведь комплаенс падает, а побочные эффекты, напротив, увеличиваются. Это способствовало появлению новых генераций ЛФ, позволяющих прежде всего увеличить время контакта с рецептором, изменить профиль фармакокинетической кривой (сделать ее более плавной), обеспечить длительное равномерное поступление ЛС в кровь, увеличить продолжительность лечебного действия и контролировать симптоматику в течение 24 ч.

Модифицированное высвобождение

Современный врач должен не только хорошо знать ЛС и АФИ, но и понимать их фармакодинамику, а также учитывать особенности ЛФ, в частности ЛФ с контролируемым высвобождением.

Под контролируемым высвобождением понимают выделение АФИ с линейной скоростью за период, который может увеличиваться до 24 ч.

ЛФ с модифицированным (контролируемым) высвобождением, как правило, обеспечивают:

- длительное (без скачков и пиков) поступление АФИ в кровь;
- увеличение продолжительности лечебного эффекта, 24-часовой контроль симптомов заболевания;
- удержание лекарства в зоне максимальной абсорбции;
- увеличение биодоступности АФИ;
- равномерное насыщение рецепторов;
- уменьшение резких колебаний эффекта, улучшение профиля безопасности ЛС;
- удобство для пациента, повышение комплаенса, а также эффективности фармакотерапии.

Изменение ЛФ влечет за собой модификацию фармакокинетики, режима дозирования, фармакодинамики и показаний к назначению. При этом нужно понимать, что форма может изменить содержание.

Во-первых, ЛФ с модифицированным высвобождением нельзя крошить, растворять, рассасывать в полости рта, а также делить дозу (если нет особых указаний или разделительной отметки). Во-вторых, такие ЛФ используются только для длительной поддерживающей терапии заболеваний: их не применяют при неотложных состояниях, так как они не оказывают быстрого эффекта. Также важно контролировать кратность приема, чтобы избежать передозировки и накопления в организме.

Триттико XR 300 мг – инновация в психофармакологии

В 2017 г. хорошо изученный эффективный антидепрессант тразодон получил новую форму и приобрел новые свойства. Триттико – тразодон в форме контролируемого (пролонгированного) высвобождения с шифром XR и дозой 300 мг.

Поскольку фармакокинетика препарата сводится к скорости абсорбции, метаболизма, распределения, выведения, то все эти параметры претерпели изменения у лекарства с новой инновационной ЛФ Contramid. При этом изменилась не только возможность контролировать кратность введения препарата, но и фармакодинамика как таковая: универсальная форма таблетки обеспечивает постоянно высокую концентрацию в плазме на протяжении суток.

Таблетка, произведенная по технологии Contramid, в жидкой среде слегка набухает, сохраняя структурную целостность и эластичность; снаружи она покрыта гелевой полимерной мембраной (полупроницаемая мембрана обеспечивает контроль уровня высвобождения АФИ).

Благодаря инновационной ЛФ Триттико XR имеет правильную фармакокинетическую модель: без пиков, с быстрым формированием плато, обеспечивая равномерное 24-часовое поступление АФИ в кровь. Таким образом, т.н. лечебное окно открыто 24 ч, при этом уменьшается количество побочных эффектов.

Фармакологический профиль Триттико

Механизм действия препарата в совокупности с ЛФ позволяет нам лучше понять его место среди других антидепрессантов, а также профиль тех пациентов, которые нуждаются в его назначении.

Современная парадигма лечения БДР смещается от избирательного ингибирования обратного захвата серотонина к объединению этого механизма с другим фармакологическим действием внутри серотониновой системы (S. Stahl, 2014). Триттико является лучшим примером современного модулятора серотониновой системы с мультимодальным рецепторным действием.

В малых дозах (50-150 мг) он блокирует рецепторы $5HT_{2A}$, что обеспечивает гипнотическое и анксиолитическое действие. При этом возникает блокада рецепторов $5HT_{2A}$ и $5HT_{2C}$, что способствует уменьшению порога боли, антидепрессивному действию, а также уменьшению тревожности. Стимуляция рецепторов $5HT_{1A}$, в свою очередь, обусловливает усиление выделения дофамина и норадреналина в префронтальной коре (S. Stahl, 2014).

Профессор А.В. Зайченко обратила внимание на тот факт, что стимуляция/агонизм рецепторов $5HT_{1A}$ способствует снижению агрессивности, импульсивности, опиоидной депрессии дыхания, улучшению эректильной функции, а также уменьшает аппетит, влечение к алкоголю и другим психоактивным веществам. Вместе с тем повышаются социальная активность и либидо, отмечается пролонгирование латентной фазы до наступления REM-фазы сна, особенно у пациентов с сомнологическими расстройствами (у больных без нарушений сна этот эффект менее выражен).

Влияние на другие медиаторные системы проявляется эффектами блокирования α_1-адренорецепторов (снижение антигипертензивного действия клонидина, приапизм) и эффектами блокирования H_1-гистаминовых рецепторов (снотворное действие; не опасен при синдроме ночного апноэ).

Также лектор акцентировала внимание на том, что тразодон в экспериментальных исследованиях продемонстрировал способность к восстановлению синтеза белка и торможению развития нейродегенерации при длительном применении.

По мере увеличения дозы происходит снижение сродства тразодона к рецепторам и проявляется второй механизм действия: ингибиция обратного захвата серотонина, поэтому в дозе 300-600 мг проявляется выраженное антидепрессивное действие.

Показана эффективность тразодона у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, злоупотребляющих психотропными препаратами и алкоголем, с бензодиазепиновой зависимостью, а также при алкогольном делирии.

Таким образом, фармакологическая активность Триттико обусловливает выраженное антидепрессивное, анксиолитическое и нейропротекторное действие со свойствами улучшения когнитивных функций, улучшение пищевого поведения и сексуальной функции, а также способствует восстановлению физиологической структуры сна.

Фармакодинамический «портрет» Триттико

Фармакологические эффекты:

- гипнотический;
- антидепрессивный;
- стабилизация настроения (тимолептический);
- противотревожный (анксиолитический);
- седативный;
- антифобический;
- восстановление чувства удовольствия (антиангедонический).

Клинические преимущества:

- коррекция нарушений сна;
- коррекция поведенческих расстройств (агрессии, возбуждения);
- нормализация аппетита;
- вегетостабилизирующее действие;
- умеренное болеутоляющее действие (анальгетик-адъювант);
- усиление эффектов нейролептиков, транквилизаторов, наркотических анальгетиков, алкоголя и др.;
- отсутствие отрицательного влияния на когнитивные функции.

Профессор А.В. Зайченко подчеркнула, что мощный трехкомпонентный антидепрессивный эффект позволяет назначать Триттико – мировой бренд с 45-летней историей – при БДР любой степени тяжести. Благодаря уникальному механизму действия препарат соответствует самым современным требованиям, предъявляемым к антидепрессантам.

Инновационная ЛФ Contramid обеспечивает минимум побочных эффектов. Хорошую переносимость Триттико подтверждает успешный опыт применения миллионами пациентов в 67 странах мира.

Подготовила ***Александра Демецкая***

ЛІНБАГ — НАЙДОСТУПНІШИЙ ЕВРОПЕЙСЬКИЙ ПРЕГАБАЛІН[1]

- *перша лінія терапії нейропатичного болю[2]*
- *препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу[3]*
- *швидке регресування симптомів тривоги[4]*

Показання. Епілепсія. Препарат Лінбаг призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або безтакої у дорослих. **Генералізований тривожний розлад.** Препарат Лінбаг призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. **Нейропатичний біль.** Препарат Лінбаг призначають для лікування нейропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. **Генералізований тривожний розлад**. Доза, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування. Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від ефективності та переносимості препарату окремим пацієнтам дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin). 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.** Нейропатичний біль. Генералізований тривожний розлад. Епілепсія. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. РП № UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08, заявник ТОВ "Сандоз Україна".

1. http://pharmxplorer.com.ua — для порівняння використовуються ціни дистриб'юторів в перерахуванні на 1 день лікування, липень 2018 р.
2. Attal. N. et al., EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep; 17(9):1113-1123.
3. 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.
4. О.А. Левада. Прегабалин: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) 2010.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції.
Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.
Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування.
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.
ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

SANDOZ A Novartis Division

3-11-ЛИН-РЕЦ-0818

М.М. Орос, д. мед. н., професор, **Т.В. Іваньо**, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Панічний і генералізований тривожний розлади. У страху очі великі?

Тривога – найчастіший у клініці феномен, який суб'єктивно характеризується почуттям недиференційованої небезпеки та супроводжується цілим комплексом соматовегетативних реакцій. Тривога належить до найважливіших сигнальних систем організму людини, її мета – мобілізація ресурсів організму, що забезпечують поведінку в екстремальних ситуаціях. Але хронічна тривога втрачає свої позитивні сигнальні риси, виникає поза межами загрозливої (стресової) події та порушує нормальне функціонування організму («патологічна» тривога). Хронічна патологічна тривога чинить негативний вплив на перебіг соматичних захворювань і нейродегенеративних процесів (передусім за рахунок посилення нейрозапальних реакцій), замикаючи свого роду хибне коло. Найчастіше в поле зору лікарів потрапляють пацієнти, які страждають на генералізований тривожний розлад (ГТР) і панічний розлад (ПР). Якщо в разі панічних атак (ПА) «великі очі у страху» тільки погіршують якість життя, то при ГТР можуть призвести до розвитку фатальних подій, підвищуючи ризик виникнення гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу.

М.М. Орос

Згідно з результатами досліджень, що проводились у 27 європейських країнах, у 12-27% представників популяції віком від 18 до 65 років протягом тільки одного (останнього перед дослідженням) року траплявся хоча б один епізод ГТР (ГТР, соціальний тривожний розлад, ПР і обсесивно-компульсивний розлад). При цьому поширеність ГТР протягом усього життя становить близько 21-30% серед усього населення [1, 3]. В інших популяційних дослідженнях клінічно окреслені форми ГТР виявляються в 6,5% населення, а протягом життя – у 25-50%. Окремі симптоми тривоги, або субсиндромальні прояви ГТР, реєструються в 76% населення [2, 3]. ГТР залишається одним із найпоширеніших психопатологічних станів у пацієнтів із соматичною (кардіологічною, дерматологічною, онкологічною, гастроінтестинальною тощо) патологією. Серед пацієнтів, які спостерігаються в установах загальної лікувальної мережі, частка осіб із ГТР сягає 23-78%, серед контингенту амбулаторних хворих – у середньому 45,9% [1, 3]. Наприклад, у хворих із найпоширенішою у світі соматичною патологією – серцево-судинною – надзвичайно висока поширеність невротичних, пов'язаних зі стресом і соматизованих (за термінологією Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду) симптомокомплексів. Страх щодо наявності кардіологічного захворювання й пов'язаного з ним летального наслідку (кардіофобія) діагностують у 80% хворих загальномедичної практики, які звертаються із приводу болю в ділянці серця [2]. Серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця тривожні іпохондричні реакції виявляють у 28,2%, соматизовані – у 3%, тривожно-фобічні – у 2,9% [1]. За даними Американської психіатричної асоціації, частота раннього ГТР серед хворих, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, сягає 27%, пізнього (через 3 міс) – 23% [3]. Загострення серцево-судинного захворювання може провокувати черговий напад тривоги [1]. Своєю чергою, тривожні розлади розглядають як незалежний фактор ризику розвитку, несприятливого перебігу й наслідків серцево-судинних захворювань, а також смертності [1, 2]. Тривале персистування тривожної симптоматики істотно підвищує суїцидальний ризик [4]. Захисно-охоронна поведінка в осіб із ПР тісно пов'язана із суїцидальними думками та діями, оскільки ця стратегія значною мірою обмежує їх соціальне функціонування (розрив сімейних відносин, втрата колишніх уподобань і професійні обмеження). Тому для пацієнтів проблема суїциду пов'язана не тільки з можливою коморбідною депресією, залежністю від психоактивних речовин, зокрема алкоголю, а й із самим фактом соціально-психологічних обмежень (Y. Lapierre, D. Hamilton, 1993). Деякі дослідження демонструють, що наявність підвищеної тривожності підвищує ймовірність раптової смерті в 4,5 рази [4]. В одному з останніх епідеміологічних оглядів даних щодо тривожно-депресивних розладів у європейської популяції (понад 450 млн осіб) показники захворюваності протягом 1 року були такими: ізольована фобія – 6%, соматоформні розлади – 6%, ПР – 4,5%, соціальна фобія – 2%, ГТР – 1,3%, агорафобія – 1%, обсесивно-компульсивний розлад – 0,5% (P. Andlin-Sobocki, B. Jonsson, H.-V. Wittchen, J. Olesen, 2005).

Характерною ознакою продуктивної тривоги є ситуаційна зумовленість, тобто вона не з'являється поза стресовими ситуаціями, її інтенсивність відповідає інтенсивності стресової події, вона не погіршує, а поліпшує діяльність і має тимчасовий характер. Інакше кажучи, нормальна тривога завжди є тимчасовою ситуаційною реакцією організму на повсякденні стресові події. Тільки в тих випадках, коли тривога не відповідає життєвій ситуації, що її викликала, ні за силою, ні за тривалістю чи виникає поза стресовими ситуаціями й порушує повсякденне життя, слід говорити про її непродуктивність і відносити до того чи іншого варіанта тривожних розладів.

Хронічна патологічна тривога має такі характеристики:

- вираженість симптомів сягає тяжкого ступеня;
- пролонгується тривалість симптомів;
- симптоми розвиваються за відсутності стресових факторів;
- симптоми не піддаються контролю індивідуума;
- симптоми порушують фізичне, соціальне чи професійне функціонування індивідуума.

Клініцист у своїй повсякденній практиці зустрічається із тривожними розладами, які мають різні причинно-наслідкові зв'язки з основним захворюванням пацієнта. Можна виділити щонайменше три категорії [5]:

1. Первинна патологічна тривога, що виявляється з автоматичними ознаками та симптомами (тривога проявляється симптомами, що імітують соматичне захворювання).

2. Тривожний розлад, коморбідний із поточним неврологічним захворюванням, або змішаний тривожно-депресивний розлад, коморбідний із поточним неврологічним захворюванням.

3. Лікарсько-індукована тривога, що виникла в результаті терапії основного захворювання.

У структурі тривоги можна виділити три кластери розладів: 1) суб'єктивні відчуття (відчуття дифузного побоювання без чіткої фабули); 2) поведінка уникнення (комплекс обмежувальної захисно-охоронної поведінки); 3) комплекс різноманітних соматовегетативних порушень. Із плином часу патологічна тривога трансформується або в конкретизований страх (у разі ізольованої фобії це конкретний страх, що виявляється в специфічних ситуаціях), або за допомогою механізмів соматизації в соматоформну симптоматику [6]. Соматизація розладів, коли фізичні симптоми неблагополуччя можуть бути спричинені психічними, психологічними, емоційними факторами, посідає чільне місце в клінічній практиці тривожних розладів. Одна з теорій про причини соматичних розладів передбачає, що соматизація є способом уникнення психологічного стресу: вона слугує захистом від «психологічного болю», що дає змогу в значній частині випадків уникнути клейма психіатричного діагнозу. Деякі хворі неусвідомлено підміняють симптоми тривоги чи депресії розвитком фізичних симптомів [6, 7]. Соматизація може проявлятися у вигляді одного, але частіше декількох симптомів, серед яких болі різної локалізації, запаморочення, загальна слабкість, нудота, поліневрологічні симптоми; частка соматизованих емоційних розладів сягає 32-40% [5, 6].

Відповідно до DSM-5 (Керівництво з діагностики та статистичного обліку психічних розладів 5-го видання), до первинних тривожних розладів належать ПР, агорафобія без ПР, специфічні фобії, соціальна фобія, посттравматичний стресовий розлад, селективний мутизм і ГТР. Вторинні тривожні розлади можуть розвиватися внаслідок інших захворювань, таких як епілепсія чи хвороби органів дихання [8].

Тривога може провокуватися зовнішніми обставинами, водночас її виникнення більшою мірою визначається внутрішніми причинами. Патологічна тривога не є адекватною значущості ситуації та має виражений ступінь клінічних проявів [9]. Серед різних форм тривоги найчастіше трапляються ПА (ПР) і ГТР. Це зумовлено тим, що вказані форми крім психічного компонента тривоги, який нерідко буває не настільки очевидним, характеризуються широким набором неврологічних (переважно вегетативно-судинних і больових) проявів. Клінічні симптоми при тривожних розладах характеризуються як перманентними, так і пароксизмальними проявами, які нерідко поєднуються в одного хворого [9].

ГТР зазвичай виникає в молодому віці (найтиповіший початок – між підлітковим віком і третім десятиліттям життя), перебігає хронічно роками. Жінки хворіють на ГТР частіше (вдвічі й більше), ніж чоловіки [10].

Діагностичні критерії ГТР (за DSM-5) [9]:

А. Надмірні тривога чи занепокоєння (тривожні очікування), пов'язані з низкою подій або дій (наприклад, роботою чи навчанням), наявні протягом принаймні 6 міс.

Б. Це занепокоєння заледве піддається довільному контролю.

В. Тривога й неспокій супроводжуються не менш ніж трьома з шести таких симптомів (причому принаймні деякі симптоми наявні більшу частину часу протягом останніх 6 міс):

- рухове занепокоєння, відчуття напруженості, стан на межі зриву;
- швидка втомлюваність;
- порушення концентрації уваги;
- дратівливість;
- м'язова напруга;
- порушення сну (труднощі засинання та підтримання сну, неспокійний сон, незадоволеність якістю сну).

Г. Тривога, занепокоєння, соматичні симптоми викликають клінічно значущий дискомфорт або порушують життєдіяльність хворого в соціальній, професійній або інших важливих сферах функціонування.

Ґ. Порушення не спричинені прямою фізіологічною дією екзогенних речовин (зокрема речовин, які викликають залежність, або лікарських препаратів) або загальним захворюванням (наприклад, гіпертиреозом), а також не відзначаються тільки при виникненні афективних розладів, психотичного розладу й не пов'язані із загальним розладом розвитку.

Д. Ці порушення якнайкраще можна пояснити іншим психічним розладом: наприклад, тривога чи занепокоєння не пов'язані тільки з наявністю ПА (як при ПР), можливістю потрапити в незручне становище на публіці (як при соціальній фобії), можливістю зараження (як при обсесивно-компульсивному розладі), перебуванням поза домом (як при сепараційному тривожному розладі), збільшенням ваги (як при нервовій анорексії), наявністю численних соматичних скарг (як при соматизованих розладах), можливістю розвитку небезпечного захворювання (як при іпохондрії), обставинами психотравмувальної події (як при посттравматичному стресовому розладі).

Продовження на стор. 18.

М.М. Орос, д. мед. н., професор, **Т.В. Іваньо**, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Панічний і генералізований тривожний розлади. У страху очі великі?

Продовження. Початок на стор. 17.

Саме неспецифічні соматичні (вегетативні) симптоми часто стають провідними скаргами хворих із ГТР, що пояснює використовувані клініцистами діагнози «вегетативна дистонія», «нейроциркуляторна дистонія». Вегетативні прояви, що супроводжують тривогу, є неспецифічними й характерними для будь-яких тривожних синдромів. Тому лікар повинен розглядати ці симптоми як відмітний маркер тривожного розладу в пацієнта [11]. За наявності ГТР важливо, що тривога формується та розвивається незалежно від конкретної життєвої події (нераціональна тривога). ГТР належить до хронічних тривожних розладів із високою ймовірністю повернення симптомів у майбутньому. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, у 40% пацієнтів симптоми тривоги персистують понад 5 років [10, 11]. Діагноз ГТР встановлюється при виявленні повного набору симптомів за відсутності супутніх тривожних або фобічних розладів. На відміну від депресії, при ГТР тривога й занепокоєння не пов'язані з афективними порушеннями. Головна відміна – відсутність при ГТР власне депресивного афекту. Частота коморбідних ГТР станів перевищує 66%. Найчастіше ГТР співіснує з депресією. За даними низки авторів [1-3, 12], депресивна симптоматика супроводжує тривожні розлади в 54-83% випадків. При цьому захворювання зазвичай починається з ГТР, а потім до нього приєднується депресивний стан. Частка випадків розвитку депресії в перші 5 років після встановлення діагнозу ГТР сягає 32,5% [12]. З огляду на те що виражена тривога може супроводжувати серйозні органічні захворювання, слід проводити ретельну диференційну діагностику із соматичними, неврологічними й ендокринними захворюваннями – передусім слід виключити стенокардію, аритмію, епілепсію, тиреотоксикоз, бронхіальну астму, гіпоглікемію, феохромоцитому. Тривога з вегетативною активацією може бути проявом гіпоксії. Препарати амфетамінового ряду, антихолінергічні препарати, резерпін і його похідні здатні викликати тривожний розлад. Можливі токсичні ефекти від прийому препаратів дигіталісу, симпатоміметиків, бронходилататорів, тиреоїдних гормонів, нестероїдних протизапальних препаратів, антидепресантів із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) зі стимулювальним ефектом (флуоксетин), антидепресантів із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (венлафаксин). Симптоми, подібні до таких при ГТР, можуть спостерігатися на тлі абстинентного синдрому після скасування прийому алкоголю в осіб, які зловживають ним.

ПР – украй поширене, схильне до хронізації захворювання, що маніфестує в молодому, соціально активному віці. Основним проявом ПР є повторювані пароксизми тривоги. ПА – незрозумілий, болісний для хворого напад страху чи тривоги в поєднанні з різними вегетативними (соматичними) симптомами. ПА характеризується пароксизмальним страхом (який часто супроводжується почуттям неминучої загибелі) чи тривогою та/або відчуттям внутрішнього напруження в поєднанні з чотирма чи більше симптомами зі списку панікоасоційованих симптомів (за DSM-5) [12]:

- пульсація, сильне серцебиття, прискорений пульс;
- пітливість;
- озноб, тремор, відчуття внутрішнього тремтіння;
- відчуття нестачі повітря, задишка;
- утруднення дихання, задуха;
- біль або дискомфорт у лівій половині грудної клітки;
- нудота чи абдомінальний дискомфорт;
- відчуття запаморочення, нестійкість, легкість у голові чи переднепритомний стан;
- відчуття дереалізації, деперсоналізації;
- страх збожеволіти чи здійснити неконтрольований учинок;
- страх смерті;
- відчуття оніміння чи поколювання (парестезії) в кінцівках;
- відчуття проходження тілом хвиль жару чи холоду.

Міжнападний період характеризується загальною слабкістю, розбитістю.

Критерії ПР за DSM-5:

А. Мають бути наявні обидві ознаки:

1) рекурентні несподівані ПА;

2) принаймні після однієї з таких атак протягом місяця з'являється одна чи більше зі вказаних ознак:

а) постійний страх розвитку повторних атак;

б) занепокоєння з приводу наслідків атаки (наприклад, втрата самоконтролю, можливість «збожеволіти», страх серцевого нападу);

в) істотна зміна поведінки у зв'язку з атаками.

Б. Відсутність агорафобії.

В. ПА не є наслідком прямих фізіологічних чинників, викликаних будь-якими речовинами (лікарськими чи наркотичними) або загальним медичним розладом (наприклад, гіпертиреоїдизмом).

Г. ПА не задовольняють інші критерії психічних розладів.

ПР має особливий стереотип становлення й розвитку симптоматики. Перші атаки залишають незгладимий слід у пам'яті хворого, що призводить до появи тривожного синдрому «очікування» нападу, який, своєю чергою, закріплює повторюваність атак – хибне коло замикається. Трактування пацієнтом ПА як прояву соматичного захворювання зумовлює часті звернення до лікарів різних спеціальностей, невиправдані діагностичні дослідження пацієнтів, показники яких повністю вкладаються в середньостатистичну норму. Все в комплексі створює в пацієнта враження про складність та унікальність його випадку.

Коморбідний тривожний розлад незалежно від ступеня вираженості чинить істотний негативний вплив на перебіг основного захворювання. Наприклад, тривога може призвести до почастішання епілептичних нападів або зриву медикаментозної ремісії, подовження періоду реабілітації в пацієнтів, які перенесли інсульт [13, 14]. М'які тривожні розлади (субсиндромальні) відповідають синдромальним за тривалістю, але включають меншу кількість (від 2 до 4) тривожних симптомів або більше 4 симптомів, легкість яких не відповідає діагностичним критеріям. Вивчення якості життя пацієнтів, які страждають на субсиндромальну, або м'яку, тривогу, показало, що за параметрами професійної та соціальної активності зниження якості життя в них можна порівняти з таким у пацієнтів, що мають розгорнутий тривожний розлад, і вона значно нижча, ніж в осіб із хронічним захворюванням, не ускладненим психопатологічними синдромами [14]. Понад 80% осіб із ПР – це пацієнти, що тривалий час лікувалися в лікарів загальної практики, котрі ігнорують психологічний контекст тривожних розладів і «сенсибілізацію» пацієнтів різними діагностичними інтерпретаціями, що орієнтуються на соматотропну терапію. Ятрогенний контекст подібних відносин очевидний, оскільки приблизно 26% пацієнтів із діагнозом «ПР» через 5-8 років за клінічним станом кваліфікуються як пацієнти із соматоформними розладами у профільних фахівців (психіатри, психотерапевти) (M. Sharpe, R. Mayou, 2004).

Нерідко ГТР тією чи іншою мірою поєднується з ПР, що може значно збільшити тяжкість клінічної картини. Ці співвідношення між пароксизмальністю й перманентністю клінічних проявів тривожних розладів не тільки є значущими для аналізу індивідуального перебігу хвороби, а й значною мірою визначають лікувальний підхід до кожного хворого з урахуванням перебігу захворювання.

Сучасна терапія тривожних розладів включає застосування двох типів препаратів – протитривожних (анксіолітики) й антидепресантів із протитривожним (анксіолітичним) ефектом. У лікуванні пацієнтів із гострими симптомами тривоги безсумнівну перевагу мають бензодіазепіни за рахунок їхньої високої анксіолітичної активності. За даними ретроспективного аналізу 27 досліджень, перше місце серед антидепресантів за ефективністю терапії посідають флуоксетин або дулоксетин, за ступенем ремісії – флуоксетин, за рівнем переносимості – сертралін і прегабалін [14]. Подібні суперечливі дані потенціювали інші дослідження, спрямовані на визначення терапії першої лінії для ГТР і подальшого алгоритму лікування у хворих, які не реагують на терапію антидепресантами першої та другої лінії. Згідно з цими даними, есциталопрам, пароксетин і сертралін слід вважати препаратами першої лінії лікування для більшості пацієнтів. Лікування хворих, які не реагують на лікарські засоби першої лінії, є невизначеним, але деякі пацієнти можуть отримати користь від терапії трициклічними антидепресантами, буспіроном або прегабаліном [14-16].

Одне з найскладніших питань, які визначаються клінічною картиною чи досвідом попереднього лікування такої хронічної патології, як ГТР, полягає у виборі кращого – для конкретного пацієнта й саме в певний момент його захворювання – препарату. Запропонований фармакологічний алгоритм включає певний порядок ранжирування на підставі ефективності, переносимості та ціни: 1) прегабалін; 2) венлафаксин XR; 3) СІЗЗС; 4) трициклічні антидепресанти; 5) буспірон; 6) нейролептики; 7) бензодіазепіни; 8) гідроксизин [15].

Приблизно в 40% осіб із ПА агорафобічний компонент не реагує на терапію антидепресантами принаймні протягом 4 міс. Відстрочена відповідь агорафобічного компонента на терапію антидепресантами дає змогу використовувати психотерапевтичні підходи щодо захисно-охоронної поведінки хворого, переводячи психологічні проблеми, що лежать в основі розладу, в розряд явних і очевидних для нього. При цьому пацієнт починає розглядати проблему не тільки як «соматичну», а й як психологічну, що дає можливість психотерапевтичного опрацювання причин, які лежать в основі цього типу розладів [16].

Висновки

Тривожні розлади – одна з найактуальніших проблем у сучасній клінічній практиці не тільки неврологів, психіатрів і психотерапевтів, а й лікарів загальної практики – сімейної медицини зокрема. Саме до них передусім звертаються пацієнти з тривожними розладами й великими від страху очима. Вчасно розпізнати, який саме розлад ховається під вегетативними масками тривоги, чи пов'язаний він із коморбідною патологією, чи є проявом органічних захворювань, чи ховає під собою ПР або власне ГТР – нелегке завдання в плані не тільки діагностики та лікування, а й стратифікації факторів ризику розвитку фатальних подій, таких як гострий інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу. Якщо в разі ПР окрім великих від страху очей ризик є мінімальним, то при ГТР тривала персистенція навіть субклінічних форм тривоги без адекватного лікування може закінчитися фатально. Тому своєчасне й адекватне лікування ГТР є першочерговим завданням сучасної психоневрології. Основним напрямом фармакотерапії, зважаючи на побічні ефекти антидепресантів і звикання до бензодіазепінів, є застосування прегабаліну. В Україні активно використовується й показав високу клінічну ефективність препарат Лінбаг компанії «Сандоз».

Література

1. Eysenck H.J. Neuroticism, anxiety, and depression // Psychological Inquiry. – 1991. – Vol. 2. – P. 75-76.
2. Gray J.A. The Neurophysiology of Anxiety. – New York: Oxford University Press, 1982. – 452 p.
3. Kaufman J., Charley D. Comorbidity of mood and anxiety disorders // Depress. Anxiety. – 2000. – Vol. 12. – P. 69-76.
4. Kalinin V.V. Anxiety disorders. – Rijeka: InTech, 2011. – 323 p.
5. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-V disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch. Gen. Psychiatry. – 2005. – Vol. 62. – P. 617-627.
6. Kadri N., Agoub M., Gnaoui S., et al. Prevalence of anxiety disorders: a population-based epidemiological study in metropolitan area of Casablanca, Morocco // Ann. Gen. Psychiatry. – 2007. – Vol. 6, № 6.
7. Bromet E.J., Gluzman S.F., Panioitto V.I., et al. Epidemiology of psychiatric and alcohol disorders in Ukraine: findings from the Ukraine World Mental Health survey // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. – 2005. – Vol. 40. – P. 681-690.
8. Erkraunkugen und ihre Behandlung in Allgemeinarztpaxen in Deutschland [Psychiatric diseases and their treatment in general practice. In Germany. Results of a World Health Organization (WHO) study] // Nervenarzt. – 1996. – Vol. 67. – P. 205-215.
9. Wittchen H.U., Zhao S., Kessler R.C., Eaton W.W. DSM-V-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey // Arch. Gen. Psychiatry. – 1994. – Vol. 51. – P. 355-364.
10. Bland R.C., Orn H., Newman S.C., et al. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton // Acta Psychiatr. Scand. Suppl. – 1988. – Vol. 338. – P. 24-32.
11. Nutt D., Ballenger J. (Eds.). Anxiety Disorders / Oxford: Blackwell Publishing, 2003. – 286 p.
12. Аведісова А.С. Тривожні розлади. В кн.: Олександрівський Ю.А. «Психічні розлади у загальномедичній практиці та їх лікування». – М: ГЕОТАР-МЕД, 2004. – С. 66-73.
13. Бобров О.Є., Белянчікова М.А., О.А. Гладишев і співавт. Препарат атаракс в амбулаторній терапії тривожних станів. – Соц. і клин. психіатрія. – 1998. – Т. 8, вип. 1. – С. 63-67.
14. Каплан Г.І., Седдок Б.Дж. Клінічна психіатрія. М.: Медицина, 1994.
15. Смулевич А.Б. Депресії в цій сфері медицини: керівництво для лікарів. – М.: МІА, 2001.
16. Чуркін А.А., Мартюшов А.Н. Короткий посібник із використання МКБ-10 в психіатрії та наркології. – М.: Тріада-Х, 1999.

3-12-ЛИН-РЕЦ-1118

И.А. Марценковский, к. мед. н., **И.И. Марценковская**, к. мед. н., ГУ «Научно-исследовательский институт психиатрии МЗ Украины», г. Киев

Организация медицинской помощи пациентам с биполярным расстройством семейными врачами

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – комплексное психическое расстройство, включающее повторяющиеся маниакальные (гипоманиакальные), депрессивные, смешанные аффективные эпизоды, резидуальные аффективные симптомы при интермиссиях, симптомы рецидивов (релапсов) при продолжающихся аффективных эпизодах, а также неаффективные коморбидные расстройства психики и поведения. Диагностические критерии маниакальных и депрессивных эпизодов были обновлены в введенном в клиническую практику «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, пятое издание – DSM-5» (APA, 2013) и подготовленной к имплементации в 2018 году «Международной классификации болезней ВОЗ – ICD-11» (ВОЗ, 2018).

В обновленных диагностических системах депрессивные эпизоды БАР определяются теми же диагностическими критериями, что и большое депрессивное расстройство, поэтому их разграничение в первую очередь зависит от клинической квалификации маниакальных (гипоманиакальных) симптомов. Различают два основных типа БАР: первого типа (БАР I), характеризующееся наличием по меньшей мере одного эпизода мании, и второго (БАР II) – с обязательным наличием эпизодов гипомании и депрессии. Длительность эпизодов нарушенного настроения варьирует как у разных пациентов, так и у отдельных лиц в течение жизни. Так, в целом гипоманиакальные симптомы имеют продолжительность от нескольких дней до нескольких недель, маниакальные – от нескольких недель до нескольких месяцев, а депрессивные – от нескольких месяцев до нескольких лет [1-3].

Согласно диагностическим критериям DSM-5, наличие депрессивных эпизодов не является обязательным для диагностики БАР I, но необходимо – для БАР II. Данные продолжительных лонгитудинальных исследований подтвердили, что пациенты с БАР (независимо от подтипа) чаще и длительнее страдают от симптомов депрессии, чем мании (гипомании). Кроме того, у большинства таких больных возможна диагностика депрессивных эпизодов в анамнезе [4-6].

Аффективные эпизоды при БАР могут включать как исключительно маниакальные или депрессивные симптомы, так и их сочетание. Такие эпизоды недавно определены в DSM-5 как маниакальные или гипоманиакальные со смешанными признаками или депрессивные эпизоды со смешанными симптомами, в зависимости от того, какие из них преобладают в клинической картине. БАР с быстрой цикличностью, как правило, диагностируют в случае появления не менее четырех эпизодов аффективных расстройств на протяжении года.

Результаты широкомасштабных исследований за последние 40-50 лет позволили должным образом сформулировать концепцию спектра биполярных расстройств. Итак, спектр БАР, кроме БАР I и БАР II, включает БАР третьего типа (БАР III) – циклотимию и четвертого типа (БАР IV) – повторные эпизоды депрессии и индуцированной антидепрессантами гипомании, варианты течения с депрессиями и субдепрессиями при гипертимном темпераменте.

Существуют также предложения рассматривать как отдельные типы БАР рекуррентные депрессии, сопровождающиеся симптомами дисфории (раздражительной мании/гипомании), варианты депрессий с поздней манифестацией и симптомами гипомании, предшествующие деменции, варианты гиперкинетического расстройства с разрушительным поведением и поздней манифестацией после 6 лет, не реагирующие на психостимуляторы [7-8].

Диагностика биполярного расстройства на первичном уровне медицинской помощи

На сегодняшний день БАР составляют около 50% всех расстройств настроения. Это противоречит распространенным среди врачей и организаторов здравоохранения представлениям о том, что не менее 80% аффективных расстройств приходятся на рекуррентную депрессию и дистимию.

Врачи общей практики (семейной медицины) должны знать особенности течения БАР в виде чередования эпизодов различных аффективных состояний. А также уметь диагностировать различные эпизоды БАР, дифференцированно применяя разнообразные терапевтические стратегии.

Прежде всего на этапе диагностики нужно исключить расстройства, которые могут имитировать симптомы БАР (например, гипо- или гипертиреоз), а также прочие медицинские состояния, связанные с немедицинским употреблением психоактивных веществ либо гормональных контрацептивов. Это может потребовать физического осмотра пациента и соответствующих лабораторных исследований в пределах компетенции врача общей практики.

Диагностика развернутого маниакального эпизода в большинстве случаев не вызывает затруднений у врачей общей практики. Тогда как предоставление первичной медицинской помощи таким пациентам из-за риска причинения вреда себе или другим лицам может ограничиться неотложным направлением в специализированное психиатрическое учреждение. Большего объема помощи на этапе первичной медицинской помощи требуют пациенты с симптомами депрессии. После исключения подозрения, что психические расстройства обусловлены соматическими заболеваниями, необходимо осуществить дифференциальную диагностику между биполярной и рекуррентной депрессиями [9]. Всем пациентам с депрессивными симптомами надлежит провести скрининг (с целью выявления случаев заболевания) на наличие в анамнезе симптомов мании/гипомании [9, 10]. Использование инструментариев для скрининга симптомов спектра БАР должно быть первым диагностическим шагом, предшествующим назначению антидепрессантов.

Недавно был опубликован систематический обзор скрининговых инструментариев для установления диагноза БАР [11]. Так, наиболее часто при первичном обследовании применяют «Опросник нарушений настроения (MDQ)» и/или «Комбинированное международное диагностическое интервью (CIDI)» [12, 13]. Значительно сэкономить время при проведении скринингового интервью позволяют веб-инструментарии [14].

Результаты позитивного скрининга БАР должны быть обязательно подтверждены последующим клиническим интервью. Необходима консультация врача психиатра/детского психиатра для проверки выполнения критериев БАР по DSM или ICD, а также для квалификации его подтипа. При проведении дифференциальной диагностики обязательно следует учитывать, что симптомы других коморбидных психических расстройств (например, панического, генерализованного тревожного, посттравматического стрессового расстройств, изолированные фобии) могут имитировать или маскировать признаки БАР [15].

Клиническое интервью, кроме установления биполярного течения депрессии, является элементом планирования терапевтической стратегии, позволяет подобрать оптимальный препарат и оптимальное место проведения соответствующих интервенций в учреждении первичной медицинской помощи или специализированном психиатрическом ведомстве (стационаре, дневном стационаре, амбулатории). В свою очередь, клиническое интервью помогает установить связь и доверие с пациентом, а также способствует коммуникативным процессам в диаде врач – больной, что значительно повышает степень соблюдения режима при последующем лечении [16].

При установлении диагноза БАР информативным диагностическим инструментом может быть описание симптомов пациента (конечно, с соблюдением этических принципов нераспространения данной информации о психическом расстройстве) членами семьи или близкими друзьями. Отсутствие осознания имеющихся проблем является присущей пациентам с БАР особенностью самовосприятия. В частности, симптомы гипомании могут не рассматриваться пациентом как проявления болезни. Тяжесть проблем, с которыми могут сталкиваться родные или друзья, а также уровень поддержки, который они могут предоставить, позволяют оценить описания состояния пациента членами его семьи (NCCMH, 2006) [17].

Большое значение для построения эффективной терапевтической стратегии имеет обсуждение диагноза с пациентом. Принятие больным диагноза БАР может быть более сложным, чем принятие депрессии, требующее определенного времени для осмысления опыта перенесенных аффективных эпизодов и госпитализаций. Можно вполне ожидать, что пациенты с впервые диагностированным БАР не будут адекватно воспринимать стигматизирующий психиатрический диагноз, а также демонстрировать нонкомплаентность к назначаемой терапии.

Одним из наиболее эффективных инструментов, облегчающих принятие диагноза БАР, является мотивационное интервьюирование – форма консультирования, при которой через процесс сотрудничества и взаимосвязи для пациентов создается и укрепляется мотивация изменений [22]. Мотивационные интервью были впервые разработаны для лиц с зависимостью от алкоголя и наркотических препаратов, но в последнее время это психотерапевтическое вмешательство имеет значительно более широкие показания для применения, в том числе и для повышения комплаентности пациентов с БАР.

Терапия биполярного аффективного расстройства

Фармакологическое лечение является базовым в комплексной терапии пациентов с БАР. При острых аффективных эпизодах целью проводимых интервенций является уменьшение симптомов и достижение эутимии и полной ремиссии. Целью поддерживающей терапии является предотвращение рецидивов аффективных эпизодов.

Медикаментозные средства, применяемые для лечения БАР, включают стабилизаторы настроения (соли лития, соли вальпроевой кислоты, ламотриджин и карбамазепин), атипичные антипсихотические препараты (оланзапин, кветиапин, кветиапин с медленным высвобождением, азенапин, луразидон, рисперидон пролонгированного действия в инъекциях для поддерживающей терапии, зипразидон, палиперидон (палиперидон в капсулах с медленным высвобождением, палиперидон пролонгированного действия в инъекциях для поддерживающего лечения) и антидепрессанты. В педиатрической практике детям до 12 лет рекомендованы стабилизаторы настроения (соли вальпроевой кислоты, ламотриджин и карбамазепин), атипичные антипсихотики (рисперидон, арипипразол), а подросткам старше 12-14 лет для лечения острых эпизодов мании – атипичные антипсихотики (оланзапин, кветиапин, кветиапин с медленным высвобождением, арипипразол, рисперидон, зипразидон, палиперидон в капсулах с медленным высвобождением).

Литий – одно из первых лекарственных средств с доказанной терапевтической эффективностью при БАР. Терапия солями лития имеет ряд ограничений: отсроченный терапевтический эффект при острой мании, низкую результативность при биполярной депрессии, дисфорических и смешанных маниакальных эпизодах (что составляет 20-40% всех аффективных эпизодов БАР), наиболее тяжелых приступах с психотическими симптомами, БАР с частой инверсией фаз (5-20% больных) и узкое терапевтическое окно. Несмотря на это, литий остается одним из базовых лекарственных средств, рекомендуемых для лечения БАР [23, 24].

В течение последних десяти лет при применении солей лития акцент делался на высокой эффективности предотвращения рецидивов маниакальных эпизодов, а также на том, что это единственное лекарственное средство, для которого доказана способность снижать риск самоубийств при БАР. Препараты на основе солей лития эффективны при острых эпизодах мании и депрессии. При лечении вальпроатом натрия острой мании терапевтический ответ достигается быстрее, чем солями лития. Соли вальпроевой кислоты значимо превышают по эффективности плацебо – в лечении маниакальных эпизодов, плацебо и соли лития – при терапии депрессивных симптомов и эпизодов с быстрой сменой фаз, плацебо – при профилактической терапии маний [26-28].

Результаты контролируемых плацебо исследований свидетельствуют об эффективности применения карбамазепина при острой мании и смешанных состояниях [29, 30]. Оценка эффективности карбамазепина при моно- и политерапии в ходе открытого длительного натуралистического исследования (в среднем 10 лет)

Продолжение на стр. 20.

И.А. Марценковский, к. мед. н., **И.И. Марценковская**, к. мед. н.,
ГУ «Научно-исследовательский институт психиатрии МЗ Украины», г. Киев

Организация медицинской помощи пациентам с биполярным расстройством семейными врачами

Продолжение. Начало на стр. 19.

подтвердила, что препарат был действенным у большинства пациентов: 48,8% рандомизированных больных не имели аффективных расстройств в течение контролируемого периода [31]. Ламотриджин, в отличие от других стабилизаторов настроения, более эффективен для профилактики депрессивных, чем маниакальных эпизодов БАР [32]. Применение этого лекарственного средства при острых маниях демонстрировало незначительное преимущество в сравнении с плацебо [33].

На сегодняшний день существует ряд ограничений, связанных с безопасностью и переносимостью лечения стабилизаторами настроения, которые, в свою очередь, могут влиять на длительность их применения. Так, литий требует регулярного контроля концентрации в сыворотке крови, поскольку имеет узкое терапевтическое окно. Это лекарственное средство может вызвать прогрессирующую почечную недостаточность и токсически обусловленную гипофункцию щитовидной железы. После первичной оценки функции почек и щитовидной железы рекомендуется проводить каждые 6 мес повторные мониторинги. Другие побочные эффекты включают тремор, а также нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея) [33]. Среди нежелательных эффектов солей вальпроевой кислоты чаще всего фиксировали тошноту, головокружение, сонливость, вялость, шум в ушах. Желательно также проводить мониторинг возможных гематологических побочных эффектов вальпроатов, связанных с угнетением костного мозга (в частности, тромбоцитопенией и лейкопенией) [34].

Как известно, терапия карбамазепином ассоциируется с плохой переносимостью во время быстрого титрования доз и риском осложнений при взаимодействии с другими медикаментозными препаратами, что ограничивает его использование [35]. Уровень побочных эффектов при лечении карбамазепином выше, чем солями вальпроевой кислоты, но наиболее часто встречаются нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы, ассоциированные с интоксикацией карбамазепин эпоксидом (около 24% больных), в частности головокружения, атаксия и когнитивные нарушения. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) принята рекомендация относительно безопасности применения карбамазепина – необходимости учитывать риск развития агранулоцитоза и апластической анемии.

Результаты ряда исследований подтвердили наличие у солей вальпроевой кислоты, карбамазепина и солей лития тератогенного действия [36-39]. Делались даже предположения, что терапия ламотриджином может быть связана с аномалиями развития неба у плода, но полученные доказательства остаются неубедительными. По сравнению с другими стабилизаторами настроения, ламотриджин переносится лучше, однако может вызвать тяжелое осложнение – сыпь Стивенса-Джонсона. А при политерапии ламотриджином с карбамазепином или солями вальпроевой кислоты риск этого осложнения возрастает.

Все атипичные антипсихотики изучены при лечении БАР с использованием рандомизированных контролируемых исследований [40, 41]. Для интервенций при острой биполярной мании одобрены клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, кветиапин с медленным высвобождением, зипразидон, арипипразол, луразидон, азенапин, которые демонстрируют эффективность и приемлемую безопасность. Только кветиапин, кветиапин с медленным высвобождением и луразидон продемонстрировали эффективность при монотерапии острых депрессивных эпизодов БАР I и БАР II [42-44]. Комбинация фиксированных доз оланзапина и флуоксетина на основании результатов контролируемых исследований были рекомендованы для лечения острых эпизодов депрессии при БАР I [45].

Луразидон получил одобрение FDA для монотерапии и дополнительной терапии со стабилизаторами настроения (с литием или вальпроатом) депрессии при БАР I, но не при БАР II [46, 47].

С 2006 года FDA одобрило применение палиперидона при шизофрении и биполярном расстройстве, а с 2011-го – при шизоаффективном расстройстве. В частности, при смешанных аффективных эпизодах арипипразол, азенапин, кветиапин с медленным высвобождением, рисперидон предложены в качестве дополнительной терапии (для аугментации) к стабилизаторам настроения и монотерапии, в то время как применение зипразидона – исключительно в качестве монотерапии.

Для поддерживающей терапии при БАР I FDA рекомендованы: арипипразол, оланзапин, кветиапин и кветиапин с медленным высвобождением, рисперидон пролонгированного действия в инъекциях и зипразидон. Эти лекарственные средства предложены в качестве как монотерапии, так и дополнительной терапии в сочетании со стабилизаторами настроения. Недавние данные метаанализа исследований применения атипичных антипсихотических препаратов для поддерживающего лечения показали, что результативность монотерапии арипипразолом, оланзапиномом, кветиапином, кветиапином с медленным высвобождением и рисперидоном пролонгированного действия в инъекциях была выше, чем у плацебо для предотвращения маниакальных или смешанных эпизодов, тогда как кветиапин при монотерапии оказался статистически значимо эффективнее при профилактике рецидивов депрессивных эпизодов [48].

При комбинированной профилактической терапии арипипразолом и солями вальпроевой кислоты время до рецидива любых аффективных эпизодов было больше, чем при лечении одним медикаментозным препаратом. Так, при комбинированной терапии достичь эутимии между эпизодами БАР удавалось чаще, чем при монотерапии [49].

Эффективность длительного лечения оланзапином находит свое подтверждение в ряде открытых исследований. Считается, что профилактическая терапия оланзапином может быть полезной у тех больных, у которых он был эффективен в острой фазе лечения, однако такие данные требуют подтверждения в контролируемых плацебо исследованиях [50].

У пациентов с БАР хорошо исследованы профили безопасности и переносимости атипичных антипсихотиков. С применением указанных препаратов связывают ряд неприемлемых побочных эффектов: седация/сонливость, метаболические эффекты (увеличение массы тела, гипергликемия и дислипидемия), экстрапирамидные нежелательные реакции. Относительный риск этих эффектов отличается у отдельных атипичных антипсихотиков: например, риск неблагоприятных метаболических явлений считается самым высоким у оланзапина, самым низким – у зипразидона, умеренным – у кветиапина и рисперидона [51, 52].

Политерапия атипичными антипсихотиками в комбинации с другими лекарственными средствами (как правило, стабилизаторами настроения: солями лития, солями вальпроевой кислоты, карбамазепином, ламотриджином) также связана с большим риском побочных эффектов, чем монотерапия [51, 52]. Учитывая способность атипичных антипсихотиков негативно влиять на вес, уровень липидов в сыворотке крови и вызывать другие метаболические нарушения, при поддерживающей терапии важно обеспечить для таких пациентов регулярный мониторинг [49].

Целесообразность использования антидепрессантов при биполярной депрессии является дискуссионной. Аргументом против является риск инверсии фазы (развитие мании/гипомании или смешанного аффективного состояния), который оценивается от 3 до 15% случаев терапии [53-55]. Еще один спорный момент – будет ли поддерживающая терапия, включающая антидепрессанты, эффективной для предотвращения рецидивов депрессии при БАР I и БАР II [20, 55]. Несмотря на отсутствие достаточной доказательной базы, считается, что пациентам, страдающим БАР и имеющим два или более маниакальных симптомов, не следует назначать монотерапию антидепрессантами. Тогда как у пациентов с быстрой цикличностью и смешанными аффективными эпизодами следует избегать как монотерапии антидепрессантами, так и комбинированного лечения с антидепрессантами [53].

Как неотъемлемые составляющие оказания медицинской помощи при БАР рассматриваются психосоциальные методы, включающие индивидуальную психотерапию, психообразование и вспомогательные групповые формы [36, 60]. Под психообразованием понимают обучение пациента и членов его семьи психосоциальному лечению, а также достижение ими адекватного понимания болезни. Особый акцент на этом этапе делается на соблюдении подобранного режима терапии (достижении комплаенса) и формировании соответствующих навыков самопомощи. Среди психосоциальных методов наибольшую научную доказательную базу имеет групповая терапия больных и опекунов [61, 62]. Долгосрочное преимущество данных интервенций заключается в сокращении количества дней с симптомами БАР (острой фазы расстройства) и госпитализации соответственно [52, 53, 62].

Высокий уровень научной доказательности имеют когнитивно-поведенческая психотерапия БАР и межличностная и социальная ритмическая терапия [63, 64]. Межличностная и социальная ритмическая терапия направлены на повышение периодичности повседневного поведения таких пациентов, исходя из представлений о том, что нарушения циркадной ритмики является основным признаком расстройств настроения [65]. Психосоциальные периодически повторяемые интервенции помогают улучшить регулярность приема назначенных лекарств, усиливают способность распознавать триггеры эпизодов нарушений настроения и разработать стратегии раннего вмешательства. Комбинирование психосоциальных приемов с психофармакотерапией гораздо эффективнее, чем изолированная психофармакотерапия, поскольку значительно снижается частота рецидивов БАР, сокращается время, требующееся до достижения ремиссии при остром эпизоде биполярной депрессии [66, 67]. Очевидные преимущества комбинированного применения психотерапии и психофармакотерапии со временем могут уменьшаться, что объясняет потребность в поддерживающих (бустерных) терапевтических занятиях.

Коморбидные психические расстройства

В настоящее время одной из проблем, затрудняющих менеджмент БАР врачами первичной медицинской помощи, является высокая распространенность коморбидных психических расстройств (тревожных и поведенческих), а также расстройств, связанных с употреблением алкоголя и психоактивных веществ [68-72]. Такие лица нуждаются в двойной диагностике и терапевтических стратегиях, направленных как на БАР, так и на коморбидные психические расстройства. При менеджменте этих пациентов следует определить целесообразность дополнительного назначения других психотропных лекарственных средств (в частности, антидепрессантов, транквилизаторов, психостимуляторов), которые могут спровоцировать обострение аффективной симптоматики, вызвать инверсию фазы. Стабилизаторы настроения, атипичные антипсихотики могут положительно влиять на коморбидные тревожные расстройства, зависимое поведение. Часто возникает необходимость дополнительных психотерапевтических вмешательств, например, при зависимости от алкоголя и наркотических веществ.

Целесообразно направление пациентов с БАР и коморбидными психическими расстройствами для оказания помощи к врачам-специалистам, однако важность предоставления медицинской помощи врачами первичного звена также не стоит недооценивать. Предлагается использовать следующие шаги:

1) скрининг имеющихся расстройств психики и поведения;

2) диагностика коморбидных расстройств психики;

3) оценивание их влияния на течение БАР;

4) предварительная помощь пациентам в понимании и принятии данной проблемы, а также необходимости соответствующего лечения.

Коморбидные общемедицинские заболевания и состояния

У пациентов с БАР наблюдается более высокая, по сравнению с популяционными данными, распространенность ряда общемедицинских заболеваний и состояний: метаболического синдрома (ожирения), сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, гепатитов [69, 73]. Наиболее распространенные соматические заболевания при БАР:

- мигрень (23,7%);
- бронхиальная астма (19,2%);
- повышение уровня липидов (19,2%);
- гипертония (15%);
- заболевания щитовидной железы (12,9%);
- остеоартриты (10,8%) [74].

Менеджмент коморбидных соматических нарушений при аффективных расстройствах, в частности при БАР, мониторинг побочных эффектов психофармакотерапии представляются достаточно специфичными задачами для первичного звена оказания медицинской помощи.

Длительное время многие эксперты рассматривали высокую распространенность соматических заболеваний у лиц с психическими расстройствами как следствие побочных эффектов приема психотропных препаратов (атипичных антипсихотиков) и нездорового образа жизни [75].

Результаты проведенных исследований показали, что терапия расстройств психики, построенная на принципах научной доказательности, уменьшает риск смертности у пациентов [76]. К тому же полученные данные позволили

предположить, что могут существовать биологические механизмы, общие как для расстройств настроения, так и соматических заболеваний [77, 78].

БАР с коморбидной мигренью отличается более злокачественным течением обоих заболеваний, а между манифестациями расстройств вполне вероятно, что существует причинно-следственная взаимосвязь. Диагностика в детском возрасте бронхиальной астмы увеличивает вероятность выявления БАР у взрослых пациентов. Гиперчувствительность к углекислоте и ранняя кортикостероидная терапия частично объясняют наличие такой причинно-следственной взаимозависимости. А тяжесть артериальной гипертензии, часто встречающейся при БАР, коррелирует с большей тяжестью и частотой маниакальных эпизодов [74].

На сегодняшний день не нашли подтверждения предположения о том, что более низкие уровни холестерина при БАР связаны с более высоким текущим риском самоубийства, депрессивными и маниакальными симптомами. В то же время доказано, что пациенты с БАР, независимо от терапии стабилизаторами настроения и атипичными антипсихотиками, имеют более высокий риск метаболических нарушений (в частности, ожирения и гиперлипидемии) [74]. Хорошо известен факт, что при БАР наблюдается высокая частота нарушений функции щитовидной железы, которые могут быть связаны с терапией литием. Гипофункция данной железы коррелирует с более затяжными и резистентными к терапии депрессиями, сложностью достижения эутимии, стабилизацией пациентов на уровне субдепрессивных состояний с континуальным течением, что может обусловливать ошибочную диагностику дистимий [76].

Показатели функционирования щитовидной железы наиболее часто нарушены у тех пациентов, которые длительное время принимали стабилизаторы настроения. Обострения артритов часто сочетаются с манифестациями и рецидивами как рекуррентных, так и биполярных депрессий [74-76]. Терапия антипсихотическими препаратами и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина повышает риск развития болезни Паркинсона, связанных с побочными эффектами преходящих экстрапирамидных расстройств [74]. Эпилепсии чаще встречаются при БАР, чем в общей популяции. Пациенты с эпилепсиями (особенно дети) имеют более высокую по сравнению с общими популяционными данными вероятность диагностики у них рекуррентной депрессии и БАР. При двойной диагностике БАР и эпилепсии наблюдается более высокий риск выявления на протяжении всей жизни рассеянного и медиобазального склероза [74].

Имеются различия в коморбидности с соматическими заболеваниями между БАР первого и второго типов [4]. У пациентов с БАР II чаще диагностируются язвы желудка, патологии сердца, болезнь Паркинсона и ревматоидный артрит, тогда как у лиц с БАР I – заболевания почек. Указанные различия не удается объяснить спецификой терапии. Хотя возможно предположить, что они связаны с конституционно-генетическими особенностями таких больных.

Более чем у 20% пациентов с БАР наблюдается обструктивное апноэ во сне, распространенность и значение которой как пациентами, так и врачами сегодня нередко недооценивается. Указанная патология может рассматриваться как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца). Все пациенты с БАР должны быть оценены с использованием опросника «обструктивного апноэ во сне» [79, 80]. Поскольку в 10% случаев при данном синдроме развивается легочная гипертензия с правожелудочковой недостаточностью, хронической гиперкапнией и гипоксией, ослаблением нервной импульсации в дыхательной мускулатуре и, как следствие, генерализованной бронхиальной обструкцией. Обструктивное апноэ считается фактором, повышающим показатели смертности при БАР.

Суицидальный риск при биполярном аффективном расстройстве

Частота самоубийств у пациентов с БАР – самая высокая среди психических расстройств [81-83]. Так, у 29% указанных лиц (против 16% – при большом депрессивном эпизоде) в течение жизни наблюдается по меньшей мере одна суицидальная попытка [82]. Согласно другим данным, распространенность суицидальных попыток у пациентов с БАР еще выше – 25-60% на протяжении жизни, при этом уровень завершенных самоубийств колебался от 14 до 60% [83]. Специалисты первичного звена медицинской помощи должны на уровне общины (непосредственно по месту жительства и работы) организовать выявление пациентов с повышенным риском суицидов, а также проводить мониторинг всех пациентов с БАР, относя их к группам повышенного суицидального риска. Особое внимание следует уделять пациентам с депрессивными или смешанными аффективными эпизодами. Больных БАР с риском самоубийства рекомендовано срочно направлять к врачу-специалисту [82].

Злоупотребление алкоголем и/или наркотическими веществами у пациентов с БАР приводит к дополнительному повышению риска самоубийств. В исследовании случаев двойной диагностики расстройств зависимости и БАР была установлена большая частота суицидов (в частности, при БАР I по сравнению с БАР II). У пациентов с зависимостью от алкоголя суицидальное поведение имело место на фоне высоких показателей агрессии, измененных форм опьянения. Еще выше были показатели попыток самоубийств у лиц с зависимостью от наркотических веществ, которые ассоциировались с высокой импульсивностью, враждебностью и агрессией при абстиненции.

Более ранний возраст манифестации БАР увеличивает вероятность того, что алкоголизация приведет к попыткам суицида и самоповреждающему поведению. Терапевтические стратегии для пациентов с БАР и немедицинским применением психоактивных веществ, злоупотреблением алкоголем должны включать терапию как аффективных эпизодов, так и соответствующих зависимостей. Важно учитывать, что эффективное лечение расстройств, связанных с использованием упомянутых веществ, имеет весомый потенциал для уменьшения риска суицидального и самоповреждающего поведения у этих пациентов [84].

Выводы

БАР является тяжелым бременем для пациентов, членов их семей, медицинских работников и общества в целом. Организация надлежащей медико-социальной помощи пациентам с БАР представляет собой весьма сложную задачу для всех участников медицинских услуг, в том числе и врачей первичного звена (семейных врачей), и работников системы охраны психического здоровья, которые обеспечивают их на уровне общины (по месту жительства, работы либо учебы).

Подозрение на БАР при осуществлении мероприятий по охране психического здоровья на уровне общины увеличивает вероятность успешной диагностики данной патологии. Важное значение при этом имеет психообразование, направленное на формирование понимания болезни, выработки приверженности к терапии, приобретение навыков выявлять признаки маниакальных/гипоманиакальных и депрессивных эпизодов и использования доступных ресурсов для получения медицинской помощи и социальной поддержки.

Для успешного выявления БАР и оказания медико-социальной помощи таким пациентам врачам общей практики (семейной медицины) нужно знать особенности течения данного расстройства. Прежде всего они должны исключить общемедицинские заболевания и состояния, которые могут имитировать симптомы БАР (например, гипо- или гипертиреоз). Им нужно уметь своевременно диагностировать и обеспечить соответствующую терапию в пределах компетенции при соматических расстройствах, имеющих высокий уровень коморбидности с БАР при:

- метаболическом синдроме (ожирении);
- сахарном диабете;
- сердечно-сосудистых заболеваниях;
- гепатитах;
- мигрени;
- бронхиальной астме;
- заболеваниях щитовидной железы;
- остеоартритах.

Менеджмент коморбидных соматических расстройств при БАР, мониторинг побочных эффектов психофармакотерапии являются достаточно специфичными задачами для специалистов первичного звена оказания медицинской помощи. Это может потребовать физического осмотра пациента и лабораторных исследований в пределах компетенции врача общей практики. Диагностика острого маниакального эпизода в большинстве случаев не вызывает затруднений. Из-за риска причинения вреда себе или другим лицам предоставление первичной медицинской помощи таким пациентам может ограничиваться неотложным направлением в специализированное психиатрическое учреждение. На этапе первичной медицинской помощи гораздо в большем объеме помощи нуждаются пациенты с симптомами депрессии. Так, после исключения подозрения, что психические расстройства обусловлены соматическими заболеваниями, врачи общей практики должны осуществить дифференциальную диагностику между биполярной и рекуррентной депрессиями. К тому же всем пациентам, имеющим депрессивные симптомы, следует провести скрининг на наличие в анамнезе маниакальных/гипоманиакальных симптомов. Полученные положительные результаты нужно подтвердить последующим клиническим интервью.

Для терапии острых аффективных эпизодов и поддерживающего лечения после достижения ремиссии доступны фармакологические и немедикаментозные средства. Медицинские работники первичного звена оказания помощи (семейные врачи) должны быть в курсе профилей эффективности и безопасности каждого из этих лекарственных средств с целью достижения наибольшей степени положительного влияния на течение, продолжительность заболевания при их применении.

Несоответствие фармакотерапии БАР рекомендациям, которые опираются на принципы научной доказательности, является одной из важных проблем на этапе первичной медицинской помощи. Кроме того, врач первичного звена обязан принять меры по соблюдению больным схемы приема лекарственных средств. Высокая распространенность коморбидных психических расстройств, в том числе тревожных, поведенческих расстройств, а также расстройств, связанных с употреблением алкоголя и психоактивных веществ, на сегодняшний день существенно препятствует качественному менеджменту БАР врачами первичной практики. Целесообразно направление таких больных для оказания соответствующей помощи к врачам-специалистам, однако предоставление медицинских услуг на этом этапе также не стоит недооценивать. Должны быть проведены скрининг имеющихся расстройств психики и поведения, оценка течения БАР, предварительная диагностика коморбидных расстройств психики.

Большое значение на данном этапе имеет психообразовательная помощь пациентам, которым нужно понять и принять проблему своего психического нездоровья и необходимости лечения. Врач первичного звена в этой работе должен опираться на экспертную поддержку групп пациентов, имеющих подобный опыт, другие сервисы общественных организаций, предоставляющих услуги людям с особыми потребностями, а также на ресурсы, доступные в Интернете.

Специалисты первичного звена медицинской помощи (семейных амбулаторий) должны организовать выявление пациентов с повышенным риском суицидов на уровне общины (непосредственно по месту жительства и работы), осуществлять мониторинг всех лиц с БАР в группах повышенного суицидального риска, особенно среди тех, кто имеет депрессивные или смешанные аффективные эпизоды. Больные БАР с установленным риском самоубийства должны направляться к врачу-специалисту.

Литература

1. Benazzi F. Bipolar II disorder: Epidemiology, diagnosis and management. CNS Drugs. 2007. Vol. 21 (9). P. 727-740. [PubMed].
2. Manning J.S. Tools to improve differential diagnosis of bipolar disorder in primary care. Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry. 2010. Vol. 12 (1). P. 17-22. doi: 10.4088/PCC.9064su1c.03. [PubMed].
3. Valente S.M., Kennedy B.L. End the bipolar tug-of-war. Nurse Practitioner. 2010. Vol. 35. P. 36-45. doi: 10.1097 / 01.NPR.0000367933.64526.3e. [PubMed].
4. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients / R.J. Baldessarini et al. Bipolar Disorders. 2010. Vol. 12. P. 264-270. doi: 10.1111/j.1399–5618.2010.00812.x. [PubMed].
5. Geddes J.R., Miklowitz D.J. Treatment of bipolar disorder. Lancet. 2013. Vol. 381. P. 1672-1682. doi: 10.1016 / S0140-6736(13)60857-0. [PubMed].
6. Valente S.M., Kennedy B.L. End the bipolar tug-of-war. Nurse Practitioner. 2010. Vol. 35. P. 36-45. doi: 10.1097/01.NPR.0000367933.64526.3e. [PubMed].
7. Александров А.А. Биполярное аффективное расстройство: диагностика, клиника, течение, бремя болезни. Медицинские новости. 2007. № 12. С. 87-95.
8. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. М.: Издательство «Социально-политическая мысль», 2012. С. 529-553.
9. The presentation, recognition and management of bipolar depression in primary care. J.M. Cerimele et al. Journal of General Internal Medicine. 2013. Vol. 28. P. 1648-1656. doi: 10.1007/s11606-013-2545-7. [PubMed].
10. Screening for bipolar disorder symptoms in depressed primary care attenders: comparison between Mood Disorder Questionnaire and Hypomania Checklist (HCL-32) / A. Sasdelli et al. Psychiatry Journal. 2013. 548349 p. doi: 10.1155/2013/548349. [PubMed].
11. Hoyle S., Elliott L., Comer L. Available screening tools for adults suffering from bipolar affective disorder in primary care: An integrative literature review. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. 2015. Vol. 27. P. 280-289. [PubMed].
12. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire / R.M. Hirschfeld et al. American Journal of Psychiatry. 2000. Vol. 157. P. 1873-1875. [PubMed].
13. Kessler R.C., Ustun T.B. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). International Journal of Methods in Psychiatric Research. 2014. Vol. 13. P. 93-121. [PubMed].
14. Feasibility and diagnostic validity of the M-3 checklist: A brief, self-rated screen for depressive, bipolar, anxiety, and post-traumatic stress disorders in primary care / B.N. Gaynes et al. Annals of Family Medicine. 2010. Vol. 8. P. 160-169. doi: 10.1370/afm.1092. [PubMed].
15. Goldberg J.F. Differential diagnosis of bipolar disorder. CNS Spectrums. 2010. Vol. 15 (2 Suppl 3). P. 4-7. [PubMed].
16. Zolnierek K.B., Dimatteo M.R. Physician communication and patient adherence to treatment: A meta-analysis. Medical Care. 2009. Vol. 47 (8). P. 826-834. doi: 10.1097/MLR.0b013e31819a5acc. [PubMed].
17. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Living with bipolar disorder: Interventions and lifestyle advice. British Psychological Society. 2006. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55353/ [PubMed].

Полный список литературы, включающий 85 пунктов, находится в редакции.

P.H. Lysaker[1], M.L. Pattison[2], B.L. Leonhardt[3], S. Phelps[4], J.L. Vohs[5]
[1]Roudebush VA Medical Center, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA; [2]College of Applied Behavioral Sciences, University of Indianapolis, Indianapolis, IN, USA;
[3]Indiana University School of Medicine, Eskenazi Health-Midtown Community Mental Health, Indianapolis, IN, USA; [4]Wesleyan University, Middletown, CT, USA;
[5]Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

Инсайт при расстройствах шизофренического спектра: связь с поведением, настроением и субъективным качеством жизни, лежащие в основе причины и перспективы лечения

Понятие инсайта в психиатрии долгое время относилось к осведомленности о болезни. В 1882 году Pick [1] дал определение инсайта как осознание пациентом «патологического аспекта своего психического процесса, или его некоторых аспектов, более или менее ясно». Для Pick понятие инсайта включало в себя вариативную «степень ясности», с самой слабой ее формой в виде «ощущения болезни» и с самой сильной, полноценной формой инсайта в виде «понимания болезни», означающей когнитивный процесс сознательной рефлексии и осознания.

В 1934 году Lewis [2] определил инсайт при психических расстройствах как «верное отношение к болезненному изменению своей личности» и «основу осознания», которое может быть достигнуто путем рассуждения или же путем понимания того факта, «который может быть обозначен как вторичное доказательство наличия изменений в себе – снижение качества функционирования». Другие авторы [3] в дальнейшем показали, что вопрос осознания болезни не сводится только к восприятию, но также в значительной степени зависит от «культурных и личностных особенностей» конкретного пациента.

Во время Второй мировой войны произошел сдвиг в понимании инсайта в сторону от вариативного уровня отрицания к неспособности корректно распознавать различные психопатологические симптомы [4]. Недостаточный инсайт с этого момента и по настоящее время начал соответствовать анозогнозии, или неспособности при неврологических нарушениях осознать проблемы, явные для других, например грубые нарушения в движениях, речи или слухе. Такая точка зрения, упоминаемая в DSM-5, определяет недостаточный инсайт как барьер для приверженности терапии. Действительно, по-прежнему широко распространено мнение, что излечение от психической болезни происходит в тот момент, когда пациенты достигают полного инсайта, принимают, что они больны, и полноценно вовлечены в фармакологическое лечение, ведущее к ремиссии симптомов и достижению психосоциальной реабилитации [5].

В современных исследованиях недостаточный инсайт при шизофрении стал охватывать не только общую неосведомленность о симптомах, но также осознание необходимости лечения, последствий болезни и изменений в когнитивных процессах. Данные исследования охватывают различные культуры [6, 7], ранние и поздние стадии болезни [8-11], а также острые фазы и ремиссии [12].

Исследования инсайта, однако, в большей мере дали понять, что эта концепция имеет скорее сложные, чем линейные взаимоотношения со здоровьем. Более того, инсайт находится во взаимосвязи с очень различными феноменами, начиная от разобщенной корковой активности до самосознания себя по отношению к обществу в целом [13], что имеет смысл учитывать при попытке ответить на вопрос, как именно нам следует понимать и корректировать недостаточный инсайт при психических заболеваниях.

В этой работе мы суммировали современные данные литературы в этой области, концентрируясь на трех проблемах: а) влияние инсайта на поведение, настроение и воспринимаемое качество жизни; б) комплексные основы инсайта; в) влияние существующего и перспективного лечения на инсайт. Мы более подробно описываем интегративную модель инсайта, которая не только помогает объяснить его парадоксальное влияние, но и имеет существенное значение для разработки более эффективных методов лечения.

Обозреваемая литература была найдена путем поиска в базах данных PubMed, Scopus, PsycINFO и EBSCO по поисковым запросам: «инсайт», «осведомленность о болезни», «самоанализ», «приверженность лечению», «психоз» и «шизофрения». В обзор были включены статьи, написанные на английском языке, с датой публикации не ранее 2014 года.

Мы рассмотрели две формы инсайта: клинический, состоящий из осведомленности о симптомах, понимания необходимости лечения и психосоциальных последствий расстройства [14], и когнитивный, который включает в себя способность к самоанализу и сопротивляемость к нереалистично завышенным представлениям о себе [16]. В отсутствие иных указаний исследуемая популяция состояла из взрослых пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Влияние инсайта на поведение, настроение и воспринимаемое качество жизни. Инсайт и вовлеченность в лечение

Клинический инсайт ассоциирован с принятием идеи о целесообразности антипсихотической терапии и отношением к нему

Как было отмечено выше, а также в других источниках [10, 13, 17], недостаточный клинический инсайт при шизофрении был долгое время ассоциирован с негативным отношением к приему антипсихотической терапии и отказом от фармакологического лечения. В подтверждение этой идеи Misdrahi и соавт. [18] и Lincoln и соавт. [19] обнаружили, что люди с недостаточным инсайтом были склонны отказываться от антипсихотических препаратов, в то время как другие исследователи опубликовали данные о том, что у пациентов с низким уровнем приверженности к лечению отмечался более низкий уровень инсайта, при этом данный факт был обнаружен среди пациентов в различных культурах [20-23].

Взаимосвязь между инсайтом и отсутствием приверженности к терапии может также отмечаться уже на ранних этапах заболевания, как это было показано в исследованиях, связывающих недостаточный инсайт с более длительным сроком нелеченого психоза [24, 25].

Что касается отношения к антипсихотической терапии, Hui и соавт. [24] обнаружили, что недостаточный инсайт способствует более негативной оценке результатов терапии, но не обязательно меньшую приверженность к терапии среди пациентов с психозом. Другие исследователи сходным образом выявили, что положительный взгляд на терапию антипсихотическими препаратами был связан, как правило, с лучшим инсайтом [26-29], независимо от пола [30].

Оценивая взаимоотношения инсайта с приверженностью лечению с течением времени, Zhou и соавт. [31] выяснили, что недостаточный инсайт являлся негативным прогностическим фактором в отношении отказа от продолжения лечения в течение года наблюдения. Czobor и соавт. [32] также отметили, что недостаточный инсайт приводил к меньшей приверженности к лечению на отсечках в 6 и 12 мес наблюдения в исследованиях лекарственных препаратов, проводимых при первом эпизоде психоза, тогда как Abdel и соавт. [33] установили, что уровень инсайта влиял на вероятность соблюдения рекомендаций после выписки из стационара.

Sui и соавт. [34] оценили связь инсайта с низкой приверженностью к терапии в Клиническом исследовании эффективности антипсихотического лечения (the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness – CATIE study) и обнаружили, что пациенты с недостаточным инсайтом, которые были склонны прекратить лечение, также имели сравнительно более тяжелые психопатологические симптомы.

Следует отметить, что были также опубликованы весьма парадоксальные данные. Noordraven и соавт. [35] обнаружили, что более высокая комплаентность была связана с сочетанием недостаточного инсайта и высокой мотивации у пациентов, получавших препараты пролонгированного действия. Обзор литературы, опубликованной между 2005 и 2015 годом, продемонстрировал, что недостаточный инсайт являлся предиктором худшей приверженности в 20 из 26 включенных в обзор исследований [36].

Клинический инсайт ассоциирован с терапевтическим альянсом

Изучая межличностные аспекты лечения, Lincoln и соавт. [37] описали, что недостаточный инсайт являлся значимым негативным прогностическим фактором в отношении отказа от участия в когнитивно-поведенческой терапии у пациентов с психозом. Недостаточный инсайт был связан с менее благоприятным терапевтическим альянсом с лечащим врачом у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством.

Также было показано, что недостаточный инсайт является предиктором более низкой оценки пациентом терапевтического альянса в когнитивной терапии [38] и с худшей оценкой терапевтического альянса со стороны лечащего врача [39, 40]. Было обнаружено, что лучшая оценка клинического инсайта ассоциирована с большей удовлетворенностью лечением в стационаре [41].

Инсайт и исход

Недостаточный инсайт ассоциирован с большей выраженностью симптоматики

Недостаточный инсайт также в течение долгого времени рассматривался как предиктор неблагоприятных клинических исходов [10, 13, 17, 42], с одновременной вероятностью того, что симптомы вызывают недостаточный инсайт и что недостаточный инсайт ведет к меньшей приверженности лечению, а это, в свою очередь, может повлечь присоединение дополнительных симптомов.

Литература, на которой основана данная точка зрения, включает в себя исследования, показавшие взаимосвязь недостаточного клинического инсайта с общей тяжестью симптомов [43-45], позитивными [46, 47] и негативными симптомами [44-48, 49], симптомами дезорганизации [46, 47, 50-52] и возбуждения [46, 47, 53]. Среди этих исследований одно было посвящено пациентам с первым эпизодом психоза [49], в то время как другие оценивали пациентов с коморбидным травматическим опытом [49, 52].

Доказательства влияния инсайта на симптомы включают в себя данные о том, что более высокий уровень инсайта уменьшает риск рецидива [54] и является предиктором положительной динамики негативных и позитивных симптомов [55]. Больший уровень инсайта также связан с улучшением позитивных, негативных симптомов и симптомов возбуждения, что было показано на двух различных выборках пациентов с первым эпизодом психоза [55, 56].

Более высокая начальная выраженность симптомов в той же мере является негативным прогностическим фактором в отношении улучшения клинического инсайта в долгосрочной перспективе у пациентов с психозом [57] или шизофренией [58]. Следует отметить, что Kumar и соавт. [45] описали, что более тяжелая психопатология не свидетельствует о более низком уровне инсайта для более поздних временных моментов оценки. Кроме того, исследование Cobo и соавт. [59] выделило важность индивидуальных различий, продемонстрировав, что взаимосвязь инсайта и симптомов также зависит от пола, причем инсайт имеет более сильную связь с дезорганизацией личности и позитивными симптомами у мужчин, чем у женщин.

Недостаточный когнитивный инсайт ассоциирован с большей выраженностью симптомов

Kimhy и соавт. [60] обнаружили, что недостаточный когнитивный инсайт ассоциирован с бредом у пациентов с шизофренией, но не у пациентов, входящих в группу риска развития шизофрении. В то же время другие исследователи выявили, что недостаточный когнитивный инсайт все же связан с бредом у пациентов в группе высокого риска [61].

В 4-летнем лонгитудинальном исследовании было обнаружено, что лучший когнитивный инсайт в сфере ауторефлексии наблюдается при менее тяжелых психопатологических симптомах во время первого эпизода психоза [62]. Показано, что лучший когнитивный инсайт на момент начала являлся предиктором более выраженных улучшений в мышлении после курса терапии в контексте восстановления когнитивных функций [63].

Другие исследования, однако, не обнаружили ассоциаций между симптомами и когнитивным инсайтом [64].

Недостаточный клинический инсайт ассоциирован с худшим социальным функционированием

Было показано, что инсайт также имеет двунаправленную связь с социальным функционированием. В соответствии с этим наблюдением, больший уровень клинического инсайта коррелировал с лучшим качеством личностных и социальных навыков [65] и социально направленным поведением [66]. Montemangi и соавт. [67] обнаружили, что клинический инсайт является предиктором способности к налаживанию социальных связей и может опосредовать взаимосвязь между негативными симптомами и социальными функциями. Taster и соавт. [68] сообщили, что хороший инсайт является позитивным прогностическим фактором в отношении нескольких показателей, отражающих уровень социального функционирования, в том числе частоту социальных контактов и восприятие социальной поддержки.

Недостаточный инсайт также оказался предиктором более частого назначения принудительного лечения [69] и повторных госпитализаций при первом эпизоде психоза [70].

Johnson и соавт. [43] обнаружили, что взаимосвязь между социальным функционированием и инсайтом наблюдалась лишь после 5 лет с момента первичной оценки, что говорит о том, что недостаточный инсайт может быть скорее способом преодоления, чем причиной плохого социального функционирования. Chong и соавт. [71] выявили, что начальный инсайт прогнозирует функционирование через 6 мес, но не через 12 мес наблюдения при первом эпизоде психоза.

Cannavo и соавт. [72] отметили, что улучшение психосоциального поведения было связано со значительным улучшением клинического инсайта, в то время как Klaas и соавт. [73] обнаружили, что хороший клинический инсайт положительно влияет на социальное функционирование, но эти изменения в социальной функции не оказали влияния на инсайт при первом эпизоде психоза.

Важно отметить, что недостаточный инсайт соотносится с более низким уровнем преморбидного функционирования [74] и, как следствие, эта связь с социальным функционированием может отражать изначальное наличие дефицита в этой области.

Высокий уровень клинического инсайта ассоциирован с депрессией и более низкой субъективной оценкой качества жизни

Так называемым парадоксом инсайта ранние исследования обозначали то, что высокий уровень инсайта может вызывать дистресс и негативно сказываться на благополучии пациента [75]. В соответствии с этим фактом, исследования различных выборок продолжают подтверждать данные о том, что хороший инсайт коррелирует с депрессией и схожими состояниями, такими как ощущение безнадежности [29, 52, 74, 76-79].

Оценивая эту взаимосвязь в течение времени, в рамках исследований высказывались предположения, что инсайт может вызывать депрессию. Подтверждающие данную точку зрения доказательства включают данные о том, что хороший инсайт является предиктором более высокого уровня деморализации, а усиление симптомов депрессии было связано с улучшением инсайта как при первом эпизоде психоза, так и при острой шизофрении [39, 56].

Кроме того, хороший клинический инсайт определял более низкую субъективную оценку качества жизни [80], причем взаимосвязь была опосредована депрессией. Это говорит в пользу того, что хороший клинический инсайт мог быть причиной депрессии, которая затем могла снизить качество жизни [80]. Schrank и соавт. [81] обнаружили взаимную и причинную связь, используя регрессионный анализ (path analysis), причем клинический инсайт способствовал развитию депрессии и самостигматизации, а негативные (но не позитивные) симптомы влияли на эту взаимосвязь.

Влияние инсайта на депрессию, как выяснилось, опосредовано набором различных факторов. Повторяя более раннее исследование [75], несколько групп обнаружили, что связь между инсайтом и депрессией опосредована самостигматизацией [82-84]. Другие же предположили, что вне стигмы в основном негативная оценка своего будущего [85] и склонность к руминациям [79] опосредуют влияние инсайта на настроение.

Примечательно, что некоторые исследователи, оценивая взаимоотношения клинического инсайта и депрессии при шизофрении, не смогли найти достоверных взаимосвязей между этими феноменами [86]. В метаанализе 50 кросс-секционных исследований обнаружена слабая связь между клиническим инсайтом и депрессией, но сообщается, что в лонгитудинальных исследованиях обнаружена более сильная и сложная связь, которая проявляется различно в зависимости от условий индивидуальной жизни пациента [87]. Это согласуется с клиническими наблюдениями, согласно которым пациенты вследствие инсайта могут осознавать негативные аспекты собственной жизни, которые воздействуют на каждого по-разному [88].

Высокий уровень когнитивного инсайта ассоциирован с депрессией и низкой субъективной оценкой качества жизни

Высокие уровни когнитивного инсайта связаны с тяжелыми степенями депрессии [77, 86], а также с низкими уровнями субъективной оценки собственного восстановления после болезни (recovery) [89] и субъективной оценки качества жизни [90]. Phelan и соавт. [91] показали, что имеется сложная взаимосвязь: больший уровень уверенности в себе был связан с более высоким качеством жизни, оцененным специалистом, только в том случае, когда у пациента обнаруживались высокие уровни психопатологических симптомов. Напротив, высокая ауторефлексия в этом исследовании была связана с лучшим качеством жизни.

В метаанализе 17 исследований было показано, что такой показатель когнитивного инсайта, как ауторефлексия, но не уверенность в себе, был ответственен за связь с депрессией и эмоциональным стрессом [92]. Эти данные говорят в пользу того, что мнение человека о себе самом в наибольшей степени связано с депрессией и эмоциональным дистрессом. Также следует отметить, что во внеклинической выборке из 420 магистрантов более высокие уровни когнитивного инсайта были связаны с депрессией, в связи с чем вероятно, что данный феномен не является характерным только для психоза [93].

Высокий уровень клинического инсайта ассоциирован с повышенным риском суицидального поведения

В соответствии с «парадоксом инсайта», клинический и когнитивный инсайты являются потенциальными факторами риска для суицида.

Высокие уровни клинического инсайта отмечались в выборке чаще у тех, кто совершал попытку суицида, чем у тех, кто никогда не предпринимал таких попыток [94]. Lopez-Morinigo и соавт. [95] описали, что как когнитивный, так и клинический инсайты были напрямую связаны с анамнезом суицидальности у амбулаторных пациентов с первым психотическим эпизодом. Barrett и соавт. [96] показали, что взаимосвязь инсайта и суицидального поведения у пациентов с первым эпизодом психоза может меняться с течением времени, причем инсайт вначале повышает, а через год наблюдения снижает риск суицида.

Другие исследования обнаружили, что связь инсайта и суицидальности может полностью быть опосредована депрессией [97].

Комплексные причины недостаточного инсайта при шизофрении

Необычные переживания

Одной из проблем появления инсайта является непонятность и потенциально травматическая природа необычных переживаний и ощущений при шизофрении [10]. В рамках медицински-ориентированной модели было высказано предположение, что недостаточный инсайт может отражать трудности в интерпретации позитивных и негативных симптомов [10]. Свидетельства, поддерживающие эту точку зрения, включают вышеупомянутые данные исследований, связывающих тяжесть симптомов и недостаточный инсайт, главным образом, проспективно [57].

Исходя из феноменологического подхода, было высказано предположение, что саморазрушение не сводится только к симптомам, ведет пациентов к неспособности воспринимать объективную реальность и, как следствие, неспособности признать психическое расстройство [98]. Следовательно, недостаточный клинический и когнитивный инсайты могут возникнуть в тех случаях, когда пережитый опыт просто невозможно понять.

Аномалии в работе мозга

Перенося фокус внимания с личных переживаний на функцию головного мозга, было высказано предположение, что наряду с моделью анозогнозии, дисфункция базальной корковой активности может напрямую препятствовать достижению инсайта. В соответствии с этим мнением, исследования, в которых применялись структурные [99] и функциональные [100-105] методы нейровизуализации, выявили несколько зон и сетей, ответственных за развитие и поддержание инсайта.

Структурные нейровизуализационные исследования связали недостаточный инсайт с уменьшенным объемом в нескольких зонах, включая фронтальную [104, 106, 107], височную [107, 108], теменную [104, 107] и затылочную [107] кору, таламус [101], базальные ганглии [104] и мозжечок [107], как при первом психотическом эпизоде [109], так и при хронической шизофрении [107].

У пациентов с недостаточным инсайтом уменьшение толщины коры было отмечено в верхней височной, парагиппокампальной извилинах и островковой доле [107], а также в переднелатеральной префронтальной коре при шизофрении, а также в других областях фронтальной, височной и теменной коры при первом эпизоде психоза [110]. Структурные изменения в целостности белого вещества, например нарушенная конфигурация связей, были обнаружены как при хроническом [111], так и при раннем психозе [100, 112].

В сравнении с пациентами с более поздними фазами заболевания, у пациентов с первым психотическим эпизодом может отмечаться более резкая и быстрая потеря серого вещества в префронтальной, средневисочной и орбитофронтальной коре [113], т.е. в областях, как считается, связанных с недостаточным инсайтом. Например, уменьшение серого вещества в мозжечке, префронтальной и височной областях было отмечено при первом эпизоде психоза и было связано со сниженным уровнем инсайта [114].

Функциональные нейровизуализационные исследования продемонстрировали множество доказательств связи недостаточного инсайта с активностью центральных срединных структур, включая базальные ганглии [104], префронтальную кору [103, 104, 115-117], поясную извилину [103], островковую извилину [117], нижнюю теменную дольку [103] и предклинье [116]. Функциональные исследования состояния покоя также говорят о том, что инсайт может быть связан с работой дефолт-системы, в частности в левом полушарии [102].

Несмотря на эти данные, в нескольких исследованиях не удалось выявить возможные нейрональные субстраты, ассоциированные с инсайтом [118-120]. Множество методологических факторов могут быть причиной получения противоречивых данных, к примеру, различное понимание понятия инсайта, различие в методах измерения инсайта и гетерогенные выборки. Области и сети, связанные с недостаточным инсайтом, также вовлечены во многие когнитивные функции, включая внимание, память и исполнительное функционирование. Для освещения возможных нейрональных субстратов инсайта необходимо дальнейшее исследование этих связей.

Нейрокогниция

Третья проблема инсайта, относящаяся к аномалиям работы мозга, представляет собой дефицит во множестве доменов нейрокогнитивных функций. Так, возможно, что дефицит внимания, памяти и исполнительных функций уменьшает способность пациента оперировать соответствующими воспоминаниями о переживаниях при психическом расстройстве, разграничивать более яркие и менее яркие воспоминания, понимать их последовательность и причинно-следственные связи [10, 13].

Недостаточный инсайт чаще отмечался у пациентов с медленным выходом из острого состояния при шизофрении [121, 122], снижением способности менять поведение в ответ на задачу в рамках тестов на исполнительные функции [123], затруднениями в планировании сложных движений [124] и способности вспоминать автобиографические данные о негативных событиях [125].

Продолжение на стр. 24.

P.H. Lysaker[1], M.L. Pattison[2], B.L. Leonhardt[3], S. Phelps[4], J.L. Vohs[5]
[1]Roudebush VA Medical Center, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA; [2]College of Applied Behavioral Sciences, University of Indianapolis, Indianapolis, IN, USA; [3]Indiana University School of Medicine, Eskenazi Health-Midtown Community Mental Health, Indianapolis, IN, USA; [4]Wesleyan University, Middletown, CT, USA; [5]Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

Инсайт при расстройствах шизофренического спектра: связь с поведением, настроением и субъективным качеством жизни, лежащие в основе причины и перспективы лечения

Продолжение. Начало на стр. 22.

Bhagyavathi и соавт. [126] провели регрессионный анализ (path analysis) и выявили, что нейрокогниция влияет на инсайт, который, в свою очередь, влияет на психосоциальное функционирование при шизофрении. Vohs и соавт. [11], напротив, обнаружили, что клинический инсайт был связан с преморбидным интеллектом, но не с исполнительными функциями при первом психотическом эпизоде. Cernis и соавт. [127] определили подгруппу с преморбидным IQ, равным 120 и больше, и выявили, что у данных пациентов отмечался лучший клинический инсайт, чем у обследуемых с обычным уровнем интеллектуальных способностей. Для объяснения этих несоответствий было предположено, что отношения между инсайтом и нейрокогницией могут зависеть от периода жизни [128, 129] и что высокий уровень нейрокогнитивного функционирования может быть необходимым, но не достаточным условием для клинического инсайта [130].

Оценивая связь между нейрокогницией и клиническим инсайтом в течение времени, Quee и соавт. [57] описали, что изначально более высокий уровень нейрокогнитивных функций связан с более высоким уровнем инсайта, в то время как Chan и соавт. [58] обнаружили, что более высокие начальные уровни персевераций негативно влияют на качество инсайта в поздние сроки оценки. Следует отметить, что в обоих исследованиях вариативность инсайта была весьма умеренной.

Так же, как и более ранние метаанализ [131] и системный обзор [13], последний метаанализ обнаружил очень слабую связь между нейрокогницией и инсайтом [132]. Другие опубликованные исследования также не смогли выявить связь между инсайтом и различными аспектами нейрокогниции у пациентов в разных фазах заболевания [47-51, 133, 134].

Когнитивный инсайт, как оказалось, в самом лучшем случае слабо связан с нейрокогницией [132]. Высокие уровни уверенности в себе коррелировали с худшим преморбидным IQ, в то время как более низкие уровни ауторефлексии были связаны с худшей исполнительной функцией у пациентов с первым психотическим эпизодом [135]. De Vos и соавт. [123] отмечают, что когнитивный инсайт был связан с выполнением имплицитных процессов в тесте на рабочий прайминг (working priming 2-back task) и со способностью менять поведение в тестах на исполнительные функции. Ohmuro и соавт. [136] обнаружили, что высокий уровень уверенности в себе был связан с бедностью в исполнительных функциях в группе риска развития психоза. Vohs и соавт. [11] не нашли связи между качеством исполнительных функций и каким-либо аспектом когнитивного инсайта при первом психотическом эпизоде.

Социальный интеллект

Четвертым потенциальным препятствием на пути к инсайту является дефицит социального интеллекта, или процессов, позволяющих людям понимать смысл социальных взаимодействий и внутреннего опыта других людей [137], включая «теорию психического» («theory of mind»), распознавание аффекта и атрибутивный стиль [138]. Дефицит в социальном интеллекте, как предполагается, является причиной недостаточного клинического инсайта, препятствуя возможности использовать представления других людей для понимания прошлых и нынешних доказательств наличия психического заболевания [139]. В соответствии с этим, Sanchez-Torres и соавт. [51] обнаружили, что недостаточный инсайт при психозе связан с недостаточным социальным интеллектом.

Связь клинического инсайта с теорией психического была изучена в двух исследованиях, причем данная связь была отмечена в первом исследовании, но не во втором [141], где был произведен учет тяжести симптомов. Chan и соавт. [48] установили, что инсайт в целом был связан со способностью выявлять социальные бестактности (fauxpas). Zhang и соавт. [64] продемонстрировали, что у пациентов с шизофренией с высоким уровнем инсайта отмечались лучшие социальные когнитивные способности (приблизительно эквивалентные контрольной группе лиц без психических заболеваний), чем у тех, у кого был низкий уровень инсайта.

Vohs и соавт. [11] выявили, что клинический инсайт связан с теорией психического, но не со способностью распознавать эмоции у пациентов с первом эпизодом психоза. Одно исследование показало, что когнитивный инсайт был связан с результатами решения тестов на теорию психического [141], хотя эти данные не были повторены [11, 64, 140]. Недавний метаанализ выявил клинически значимую, но средней силы связь между теорией психического и инсайтом [142].

Метакогниция

Пятым возможным препятствием для инсайта является метакогниция, или метапознание, другими словами – процессы, позволяющие человеку понимать и создавать сложные и целостные идеи о себе и других. В то время как социальное познание концентрируется на верном определении отдельных мыслей или чувств другого человека, метакогниция фокусируется на объединении этих деталей в целостную картину, которая больше различается в плане сложности, а не точности [143, 144]. Метакогнитивный дефицит, как следствие, может гипотетически ограничить способность человека распознавать изменения в его психическом состоянии и выявлять проблемы в течение длительного времени своей жизни [139].

В согласии с этим фактом, в наиболее новом обзоре [145] было предположено, что более высокий уровень метакогнитивных способностей связан как с клиническим, так и с когнитивным инсайтом, их вклад в обе формы инсайта не зависит от тяжести симптомов и нейрокогнитивных функций, а также то, что они могут предотвратить депрессию, следующую за развитием инсайта.

С другой точки зрения, плохие организаторские навыки при размышлении о себе и менее сложные представления о самом себе были также связаны с недостаточным инсайтом при шизофрении [146, 147]. Vohs и соавт. [11] отметили сильные корреляции между метакогнитивными способностями и множественными доменами клинического инсайта, а также с доменом «уверенность в себе» когнитивного инсайта у пациентов с первым эпизодом психоза. Эти данные согласуются с нейровизуализационными исследованиями, в которых было обнаружено, что инсайт связан с корковыми зонами и кругами, поддерживающими процессы, необходимые для метакогниции, включая самосознание и ауторефлексию [102].

Социальные и политические факторы

Социальные аспекты, выходящие за рамки проблематики отдельных лиц, также могут влиять на развитие инсайта. Как было описано выше, стигматизация может быть причиной инсайта, ведущего к отчаянию, и пациенты могут перестать видеть в жизни смысл [39-81]. Другие исследования обнаружили прямую связь между инсайтом и стигмой [148], но реплицировать эти данные не удалось [149].

Помимо стигмы, люди с диагностированным психозом сообщают, что сам по себе диагноз, особенно если он поставлен учреждениями, которые поддерживают стигму, переживается как свидетельство неполноценности их личности и как попытка контролировать их в патерналистской манере [150-152]. Независимое исследование показало, что клинический инсайт и стигма взаимодействуют таким образом, что приводят к снижению значимости жизни [153] и ощущения себя живым [154].

Личностные представления о том, что является, а что не является болезнью, в той же мере подвержены влиянию больших социальных групп, включая семью и культурные особенности сообщества. Было обнаружено, что клинический инсайт изменяется в зависимости от культурного контекста [155, 156]. Zisman-Ilani и соавт. [157] выявили, что инсайт среди родителей взрослых пациентов с психиатрическими заболеваниями изменяется в зависимости от культурного контекста. Macgregor и соавт. [158] обнаружили, что инсайт о необходимости лечения у родителей взрослых пациентов с шизофренией зависел от того, как часто родители и пациенты взаимодействовали друг с другом, и от нейрокогнитивной функции родителей. Raffard и соавт. [159] выявили, что лучший когнитивный инсайт у родителей пациентов был связан с лучшим клиническим инсайтом у пациентов.

Целостная модель инсайта

На основании вышеупомянутого обзора может быть предложена целостная модель, в которой инсайт при тяжелом психическом расстройстве требует интеграции множества потоков информации, включая осведомленность об изменениях во внутреннем состоянии, внешнем окружении, точках зрения других людей и дальнейшего жизненного пути. Также требуется интеграция информации о многогранных последствиях каждого из изменений и их возможных причин [139].

Модель предполагает, что инсайт включает в себя гораздо больше, чем простую или единственную степень неосведомленности и допускает множество взаимодействующих причин. Как было обобщено выше, продолжаются исследования для валидации этой модели, утверждающей, что недостаточный инсайт может возникать в случае, когда пациент не в состоянии расценить свои психические затруднения как результат нарушений в основных биологических процессах или структурах, странных переживаний, отрыва от точки зрения окружающих, нарушения целостности ощущения себя и/или социополитических факторов.

Влияние существующей и перспективной терапии на инсайт

Психологические интервенции, влияющие на инсайт

Проведенные ранее обзоры установили, что проблему недостаточного инсайта невозможно решить простым психообразованием [13]. С тех пор несколько уже использующихся психологических методов рассматривались как потенциально эффективные для улучшения инсайта при психозе.

Когнитивно-поведенческая терапия при психозе (КПТ-п) привела к улучшению инсайта в сравнении со стандартным лечением в двух исследованиях [160, 161]. Короткая адаптированная версия КПТ-п также улучшала инсайт [162, 163]. Drake и соавт. [164] обнаружили, что когнитивная терапия, с последующим когнитивным восстановлением приводила к большим улучшениям клинического инсайта при психозе. Мотивационное консультирование [165, 166] и психотерапия, основанная на осознанности (mindfulness) [167-169] также были связаны с улучшением инсайта по сравнению со стандартным лечением.

К другим видам психотерапии, которые, как сообщалось, приводят к улучшению инсайта по сравнению со стандартным лечением, относятся интегративная психотерапия [170], программа развития навыков самопомощи [171], а также адаптированное для шизофрении индивидуальное лечение, разработанное ранее для помощи взрослым с диабетом для принятия их медицинского состояния, которая называется «направленная терапия по самопомощи» [172].

Фармакологические методы, влияющие на инсайт

Pijenenborg и соавт. [173] проанализировали эффекты различных антипсихотиков в рамках исследований первого эпизода психоза и отметили улучшение инсайта выше того уровня, который мог быть объяснен уменьшением симптомов, особенно в первые 3 мес исследований.

Hou и соавт. [174] выявили, что у пациентов, получающих клозапин, с большей вероятностью, чем у пациентов, получающих другие препараты, отмечался высокий уровень инсайта. Mattia и соавт. [175], используя данные 14 клинических исследований, обнаружили, что антипсихотики второго поколения были связаны с улучшением инсайта при шизофрении.

Разработка новых методов лечения в отношении инсайта: метакогнитивый тренинг может оказывать влияние на инсайт

Другие методы лечения, направленные на некоторые исходные причины недостаточного инсайта, также показали предварительно положительные результаты. Наиболее широко изученный из них, метакогнитивный тренинг (МКТ) для пациентов с шизофренией, изначально был создан как восьмимодульный групповой тренинг, но применялся также и индивидуально [176].

Согласно первоначальным работам, подтвердившим приемлемость и выполнимость МКТ, Balzan и соавт. [177]

обнаружили, что данный метод ведет к улучшению симптомов, снижению уровня когнитивных отклонений и улучшению клинического инсайта в сравнении со стандартной терапией в выборке с небольшой выраженностью бредовых симптомов. Gewada и соавт. [178] обнаружили, что МКТ ведет к значительным улучшениям клинического инсайта в сравнении со стандартным лечением, несмотря на незначительный эффект в отношении психотических симптомов, нарушений логического мышления и теории психического.

На примере одного клинического случая было подробно описано то, как именно инсайт улучшился после 4 нед МКТ [179]. Однако Briki и соавт. [180] обнаружили, что МКТ ведет к улучшению инсайта только на уровне тенденции в сравнении со стандартным лечением.

Влияние МКТ на когнитивный инсайт на данный момент неясно. Lam и соавт. [181] сообщили, что МКТ приводил к большему улучшению ауторефлексии, чем стандартная терапия. Ochoa и соавт. [182] сравнили эффекты МКТ с психологическим обучением и обнаружили положительное влияние на ауторефлексивный компонент когнитивного инсайта совместно с улучшениями в нескольких аспектах, относящихся к мышлению. Ussorio и соавт. [183] сравнили влияние МКТ на пациентов с шизофренией с длительной или короткой продолжительностью нелеченого психоза и выявили, что в обеих группах отмечается улучшение когнитивного инсайта. Однако van Oosterhout и соавт. [184] не обнаружили влияния на когнитивный инсайт в рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивая МКТ со стандартным лечением.

Интегративная психотерапия, ориентированная на метакогницию, может влиять на инсайт

Второй метод, направленный на основную причину недостаточного инсайта, – это терапия, направленная на метакогнитивную рефлексию и инсайт (metacognitive reflection and insight therapy – MERIT) [185]. Она представляет собой индивидуальную психотерапию, которая нацелена на улучшение способности к ауторефлексии, необходимой для взрослых пациентов, испытавших тяжелое психическое заболевание, чтобы сформировать сложное и целостное представление о себе и других. Она направлена на более конкретные интегративные аспекты метакогниции, которые способны сформировать структуры, способствующие инсайту.

Подробные исследования MERIT продемонстрировали улучшение клинического инсайта у людей с длительно текущим и ранним психозом [186-189]. Vohs и соавт. [190] включили в исследование пациентов с первым психотическим эпизодом и недостаточным клиническим инсайтом, случайным образом распределив их по группам для проведения MERIT в течение 6 мес или стандартного лечения. Процент завершения лечения был равен 80. Наблюдалось значительное улучшение объективных показателей клинического инсайта в группе лечения в сравнении с контрольной, при этом не было выявлено повышенного уровня депрессии.

Выводы и перспективы

В последние годы исследования подтвердили, что недостаточный инсайт является частым и оказывающим существенное влияние компонентом тяжелых психических расстройств в различных культурах и периодах болезни. Связь инсайта с приверженностью к лечению кажется относительно прямой, причем недостаточный инсайт ведет к большей вероятности отказа от антипсихотического лечения и к большим трудностям в формировании терапевтического альянса. С этой точки зрения, этот путь очень сложный и, что парадоксально, не совпадает с традиционной моделью благополучия, которая видит принятие болезни первым шагом на пути к здоровью. Точно так же, как недостаточный инсайт наиболее вероятно ассоциирован с высокими уровнями симптомов и худшим социальным функционированием, высокий уровень инсайта может привести к депрессии, деморализации и низкой субъективной оценке качества жизни, особенно в сочетании со стигматизацией и социальными ограничениями.

Исследования причин и взаимосвязей недостаточного инсайта указывают на то, что это больше чем вопрос простой неспособности к восприятию или пониманию. Данные этого исследования говорят, что лица с тяжелыми психическими расстройствами не способны объединить сложные потоки актуальной информации и воспоминаний в целостную картину мира для принятия взвешенных решений в результате влияния множества факторов. Возможные причины недостаточного инсайта включают в себя опыт необычных переживаний, корковые дисфункции, проблемы с памятью, вниманием и исполнительными функциями, дефицит в социальном интеллекте и метакогниции, культурные различия и социополитические факторы.

С позитивной точки зрения, в противоположность предыдущим пессимистическим оценкам, несколько существующих методов лечения могут привести к улучшению инсайта. Перспективные методы лечения, нацеленные на метакогнитивные процессы, нарушение которых является причиной и способствует поддержанию недостаточного инсайта, могут также помочь лицам с тяжелыми психическими заболеваниями рефлексировать и формировать субъективно понятные и осмысленные когнитивные конструкты о собственном психическом заболевании без парадоксальных негативных последствий высокого уровня инсайта, таких как депрессия и суицидальные мысли.

Необходимы лонгитудинальные и всеохватывающие исследования инсайта на всем протяжении течения шизофрении для понимания сложных взаимодействий между инсайтом, вовлеченностью в лечение, симптомами и благополучием в разные моменты времени. Подобная работа могла бы показать, является ли взаимоотношение между инсайтом, лечением и уровнем социальной адаптации преморбидной характеристикой конкретного пациента, на что также указывает связь между длительностью нелеченого психоза и низким уровнем инсайта. Кроме того, есть ли примеры случаев, при которых улучшение самооценки и уменьшение стигматизации возникали первично, что в дальнейшем приводило к возникновению полноценного инсайта? Также необходимы исследования, оценивающие долгосрочные исходы у лиц с недостаточным инсайтом, которые прервали лечение и не вернулись к нему, а также у тех, кто отказывался от лечения на протяжении всей жизни.

Многогранная природа недостаточного инсайта поднимает больше вопросов, чем дает ответов. Отмечаются ли еще до манифестации заболевания нарушения в нейрокогнитивных и метакогнитивных процессах, а также в социальном интеллекте, коррелирующие с недостаточным инстайтом? Какие аномалии в структурах головного мозга опосредуют нарушения в сложных когнитивных процессах, в конечном счете приводящих к недостаточному инсайту? Должны ли быть разделены между собой различные типы недостаточного инсайта в зависимости от связи с биологическими, социальными и психологическими факторами? Наглядный пример: отрицание болезни с целью избежать унижений и ущемлений прав, по-видимому, должно значительно отличаться от недостаточного инсайта на фоне дефицита исполнительных функций. Даже на уровне симптомов, отличается ли недостаточный инсайт, связанный с негативными симптомами, от недостаточного инсайта, связанного с другими симптомами? Какие процессы обеспечивают путь от функций мозга до сознательной интеграции информации об изменениях во внутреннем состоянии, внешнем окружении, мнении других людей и дальнейшего жизненного пути?

Дав старт работе над концептуализацией понятия инсайта, мы начали этот обзор с упоминания, что первые представления об инсайте описывали его как комплексное суждение, которое может меняться в своей сложности. Этот взгляд отошел на второй план более полувека назад, после перехода к модели «все или ничего», которая приравняла недостаточный инсайт к анозогнозии или к неспособности воспринять или понять болезненное изменение, очевидное окружающим. Сложные взаимоотношения инсайта с поведением, настроением и субъективным качеством жизни дали понять, что модель анозогнозии далека от полного описания ситуации и могла быть, во всяком случае отчасти, ложным направлением развития в этой области.

Недостаточный инсайт – не просто следствие неспособности заметить проблему, осознать факт или навесить ярлык. Это неспособность создать отражающее реальность ощущение сложного и, вероятно, травматического опыта. Эта точка зрения согласуется с результатами исследований опыта переживания психоза, основанных на самоотчете самих пациентов, которые показывают, что инсайт наиболее важен в тех случаях, когда он дает пациентам ощущение осмысленности и связности происходящих в жизни событий [191-194].

Основная часть приведенных в данном обзоре работ свидетельствует в пользу как минимум двух важных выводов относительно разработки методик, направленных на улучшение инсайта. Во-первых, терапевтическое влияние этих методик выходит далеко за рамки простого предоставления информации о заболевании и основывается на помощи пациентам в интеграции широкого круга потенциально глубоко болезненных переживаний в единую картину их психического заболевания.

Важно отметить, что переживания, которые потенциально могут быть объединены в адаптивную форму осведомленности о психическом расстройстве, существенно различны и могут варьировать от пациента к пациенту. В качестве примера: компоненты, формирующие инсайт, могут включать в себя фактические события из прошлого (например, госпитализации, смерти или серьезные перемены в жизни), изменение образа мыслей и эмоций в течение времени (появление позитивных и негативных симптомов, способность к концентрации или постоянное чувство страха), изменение в межличностом функционировании (изменение в дружеских и семейных отношениях, местах жительства или партнерах), изменение работоспособности (сложности в выполнении знакомых профессиональных задач), а также внутренняя и внешняя стигматизация и изменение социального статуса (в том числе ощущение себя субъектом стигматизации со стороны медицинского персонала, ощущение, что быть психически больным значит быть менее ценным в обществе или необходимости быть под контролем каких-либо учреждений).

Вторым важным практическим выводом является то, что лечение, нацеленное на инсайт, должно помогать пациентам с психическими расстройствами понимать их проблемы в их собственном индивидуальном стиле. Так как этот стиль будет обязательно разниться от человека к человеку, необходимо лечение, которое будет гибким и отвечающим потребностям пациента. Это согласуется с активным продвижением идеи всесторонней реабилитации (recovery), в соответствии с которой хороший уровень здоровья подразумевает взятие на себя ответственности и нахождение смысла в собственной жизни и ее вызовах.

Литература

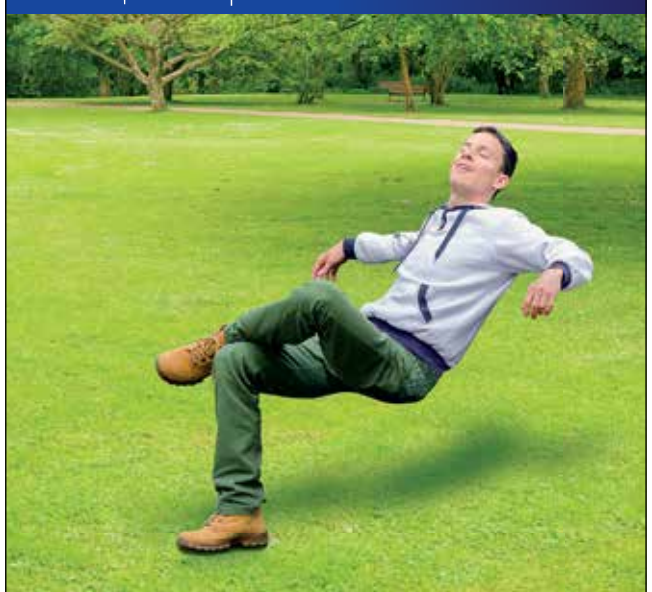
1. Pick A. Uber Krankheitsbewusstsein in psychischen Krankheiten. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1882; 13: 518-81.
2. Lewis A. The psychopathology of insight. Br. J. Med. Psychol. 1934; 14: 332-48.
3. Weinstein E.A., Robert L.K. Denial of illness: symbolic and physiological aspects. Springfield: Thomas, 1955.
4. Phelps S. Blind to their blindness: a history of the denial of illness. PhD Dissertation, Harvard University, Boston, 2014.
5. Kane J.M. Improving patient outcomes in schizophrenia: achieving remission, preventing relapse, and measuring success. J. Clin. Psychiatry. 2013; 74: e18.
6. Schennach R., Meyer S., Seemuller F., et al. Insight in schizophrenia course and predictors during the acute treatment phase of patients suffering from a schizophrenia spectrum disorder. Eur. Psychiatry. 2012; 27: 625-33.
7. Wang Y., Xiang Y.T., Wang C.Y., et al. Insight in Chinese schizophrenia patients: a 12-month follow-up. J. Psychiatr. Ment. Health Nurs. 2011; 18: 751-7.
8. Cuesta M.J., Peralta V., Campos M.S., et al. Can insight be predicted in first episode psychosis patients? A longitudinal and hierarchical analysis of predictors in a drug-naive sample. Schizophr. Res. 2011; 130: 148-56.
9. Koren D., Viksman P., Giuliano A.J., et al. The nature and evolution of insight in schizophrenia: a multi-informant longitudinal study of first-episode versus chronic patients. Schizophr. Res. 2013; 151: 245-51.
10. Osatuke K., Ciesla J., Kasckow J.W., et al. Insight in schizophrenia: a review of etiological models and supporting research. Compr. Psychiatry. 2008; 49: 70-7.
11. Vohs J.L., Lysaker P.H., Liffick E., et al. Metacognitive capacity as a predictor of insight in first-episode psychosis. J. Nerv. Ment. Dis. 2015; 203: 372-8.
12. Braw Y., Sitman R., Sela T., et al. Comparison of insight among schizophrenia and bipolar disorder patients in remission of affective and positive symptoms: analysis and critique. Eur. Psychiatry. 2012; 27: 612-8.
13. Lysaker P.H., Vohs J., Hillis J.D., et al. Poor insight into schizophrenia: contributing factors, consequences, and emerging treatment approaches. Expert. Rev. Neurother. 2013; 13: 785-93.
14. Amador X.F., Flaum M., Andreasen N.C., et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. Arch. Gen. Psychiatry. 1994; 51: 826-36.
15. Martin J.M., Warman D.M., Lysaker P.H. Cognitive insight in non-psychiatric individuals and individuals with psychosis: an examination using the Beck Cognitive Insight Scale. Schizophr. Res. 2010; 121: 39-45.
16. Riggs S.E., Grant P.M., Perivoliotis D., et al. Assessment of cognitive insight: a qualitative review. Schizophr. Bull. 2012; 38: 338-50.
17. Lincoln T.M., Lullman E., Rief W. Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. Schizophr. Bull. 2007; 33: 1324-42.
18. Misdrahi D., Tessier A., Swendesen J., et al. Determination of adherence profiles in schizophrenia using self-reported adherence: results from the FACE-SZ dataset. J. Clin. Psychiatry. 2016; 77: 1130-6.
19. Lincoln T.M., Jung E., Wiesiahn M., et al. The impact of negative treatment experiences on persistent refusal of antipsychotics. Compr. Psychiatry. 2016; 70: 165-73.
20. Chan K.W., Hui L.M., Wong H.Y., et al. Medication adherence, knowledge about psychosis, and insight among patients with a schizophrenia spectrum disorder. J. Nerv. Ment. Dis. 2014; 202: 25-9.
21. Chandra I.S., Kumar K.L., Reddy M.P., et al. Attitudes toward medication andreasons for non-compliance in patients with schizophrenia. Indian. J. Psychol. Med. 2014; 36: 294-8.
22. Eticha T., Teklu A., Ali D., et al. Factors associated with medication adherenceamong patients with schizophrenia in Mekelle, Northern Ethiopia. PLoS One. 2015; 10: 1-11.
23. Na E., Yim S.J., Lee J.N., et al. Relationships among medication adherence, insight, and neurocognition in chronic schizophrenia. Psychiatry Clin. Neurosci. 2015; 69: 298-304.
24. Hui C.L., Lau W.W., Leung C.M., et al. Clinical and social correlates of durationof untreated psychosis among adult-onset psychosis in Hong Kong Chinese: the JCEP study. Early Interv. Psychiatry. 2015; 9: 118-25.

Полный список литературы, включающий 85 пунктов, находится в редакции.

World Psychiatry. 2018; 17: 12-23.

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, піріксія, збільшення маси тіла, симптом відміни тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/13228/01/01, №UA/13228/01/02. **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.

UA-ESCHMI-032018-001

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

acino
Швейцарські стандарти якості

NEURO SYMPOSIUM 2018

Сучасні підходи до лікування пацієнтів з обсесивно-компульсивним розладом та мігренню

11-13 вересня в м. Одеса традиційно відбувся щорічний науковий захід – Нейросимпозіум, який був присвячений актуальним проблемам діагностики й лікування в неврології. Ця наукова зустріч зібрала під одним дахом провідних наукових діячів країни та практичних клініцистів: лікарів-неврологів, нейрохірургів, психіатрів, терапевтів, сімейних лікарів та колег із-за кордону – Бельгії, Франції та Литви. Платиновим спонсором Нейросимпозіуму виступила компанія «Асіно Фарма Старт».

Доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос (Ужгородський національний університет) у своїй неординарній доповіді під назвою «Я мушу це зробити?» яскраво продемонстрував особливості клініки, патогенезу та лікування обсесивно-компульсивних розладів (ОКР).

Передусім доповідач наголосив, що ця категорія пацієнтів потрапляє в поле зору не так психіатрів, як сімейних лікарів та неврологів.

ОКР – хронічний психіатричний розлад, який є одним із 10 найпоширеніших захворювань у всьому світі та четвертим найпоширенішим психіатричним розладом.

ОКР супроводжується обсесіями та компульсіями. Характерними діагностичними особливостями обсесій є суб'єктивний сенс боротьби, судження про те, що думати – це робити. Часто трапляється, що самим пацієнтом симптоми вважаються неправдивими та безглуздими. Загалом пацієнт постійно думає про проблеми, котрі турбують його. Досить часто ці стани супроводжуються компульсіями.

Компульсіями прийнято вважати патологічну потребу діяти у відповідь на імпульс, що при обмеженому виражені викликає заспокоєння. Тобто це повторювальна поведінка у відповідь на обсесію, виконана відповідно до певних правил, яким немає кінця.

Існує певний психологічний цикл ОКР, який запускається інтрузивною думкою, котра викликає тривогу. У відповідь виникає компульсія чи уникання, що призводить до тимчасового та нетривалого зменшення тривоги. Якщо відбувається позитивне підкріплення цієї поведінки, симптоми лише наростають.

Патогенетично в основі лежить порушення серотонінової регуляції, що полягає у підвищеній чутливості постсинаптичних $5HT_{1A}$- та $5HT_{2A}$-рецепторів, а також порушення регуляції пресинаптичного $5HT_{1A}$. Морфологічно за симптоми ОКР відповідає префронтальна кора, обсесій – її дорсолатеральна ділянка, за компульсії – орбітофронтальна, за афективність – вентромедіальна зона.

Вчені підтримують гіпотезу про генетичну основу ОКР, проте тоді як, наприклад, при шизофренії знайдено певні гени, котрі пенетрують із захворюванням, то для тривожних розладів таких генів досі не встановлено. Все ж, за результатами досліджень, у осіб із генетичною схильністю частіше розвиваються тривожні розлади, ніж у загальній популяції.

Нейрокогнітивна модель пояснює, що обсесії – це не будь-які думки, котрі спричиняють тривогу, а лише ті, яким людина надає певне значення. Компульсії підтримуються цими думками та не лише є поведінкою у відповідь, а й сприяють зменшенню напруження (є нейтралізувальною поведінкою). Крім того, виконання компульсій не дає можливості перевірити реальну загрозу цих думок. Також пацієнтам з ОКР властива негативна фільтрація.

Цей взаємозв'язок породжує класичний цикл підтримання ОКР. Нейтралізувальна поведінка стає потужним тригерним стимулом, посилює переконання пацієнта в правильності його думок.

Основні наслідки нейтралізувальної поведінки:

– сприяє зменшенню дискомфорту, що зумовлює розвиток примусової поведінки як інструменту боротьби зі стресом. Це посилення поведінки може призвести до загального прийняття цієї стратегії;

– нейтралізація слідуватиме за непокаранням і може призвести до ефекту сприйняття вірувань як дійсності;

– нейтралізувальна поведінка стає потужним і неминучим тригерним стимулом, підсилює віру, що може статися щось погане.

Психоаналітичними факторами є амбівалентність, яка наявна в нормальних дітей під час анальної садистської фази розвитку. Діти відчувають любов і смертельну ненависть до одного й того самого об'єкта. Пацієнти з ОКР часто свідомо відчувають як любов, так і ненависть до об'єкта. Конфлікт протилежних емоцій проявляється під час виконання пацієнтом певної моделі поведінки та в суперечностях сумнівів перед вибором.

Лікування пацієнтів з ОКР має бути комплексним і включати як фармакотерапію, так і психофармакологічне лікування.

Когнітивно-поведінкова психотерапія й антидепресанти є першою лінією вибору. Препаратами другої лінії вибору є кломіпрамін, інгібітори моноамінооксидази тощо. Іншими немедикаментозними методами ОКР є повторювальна транскраніальна магнітна стимуляція.

У фармакотерапії застосовують різні групи препаратів, такі як трициклічні антидепресанти (кломіпрамін), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (флувоксамін, флуоксетин, пароксетин, сертралін, циталопрам, есциталопрам), атипові антипсихотики (здебільшого оланзапін, кветіапін, рисперидон, сульпірид, амісульпірид) і бензодіазепіни переважно короткочасної дії. При цьому М.М. Орос зазначив, що у своїй практиці намагається уникати призначення бензодіазепінів пацієнтам з ОКР.

Антидепресанти поділяються за характером дії: від переважно стимулювальної (флуоксетин, флувоксамін) до більш вираженої анксіолітичної (пароксетин, сертралін). Есциталопрам посідає проміжне місце між препаратами, котрі чинять переважно стимулювальний або переважно анксіолітичний вплив, маючи збалансований механізм дії.

Есциталопрам має унікальний механізм дії алостеричного антидепресанту, що полягає у високій спорідненості до основного зв'язувального елементу й суміжного з ним алостеричного елементу транспортера серотоніну, та не має чи має дуже слабку здатність зв'язуватися з низкою рецепторів.

Зазначений препарат має такі фармакологічні властивості:

– є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну;

– висока спорідненість з основним зв'язувальним елементом і суміжним алостеричним елементом транспортера серотоніну;

– низька спорідненість з $\alpha_{1,2}$- та β-адренорецепторами, дофаміновими D_2-, $5HT_{1A,2}$-подібними, H_1-гістаміновими та М-холінорецепторами, бензодіазепіновими й опіатними рецепторами.

Абсорбція практично повна та не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 4 год після прийому. Біодоступність есциталопраму становить близько 80%. Зв'язування есциталопраму та його основних метаболітів із білками крові не нижче 80%.

Есциталопрам і його основні метаболіти виділяються печінкою (метаболічний шлях) і нирками. Велика частина дози виводиться у вигляді метаболітів із сечею. Кінетика есциталопраму лінійна. Рівномірна концентрація досягається приблизно через тиждень. У пацієнтів похилого віку (старше 65 років) есциталопрам виводиться повільніше, ніж в осіб молодого віку.

Доповідач нагадав про необхідність дотримання пацієнтами збалансованого харчування, навівши приклад еквівалентності двох повних жмень кеш'ю з терапевтичною дозою антидепресанту.

Отже, серед тривожних розладів ОКР посідає значне місце. Симптоми захворювання є різноманітними та досить важко підлягають корекції. Патогенетичні й етіологічні механізми розвитку ОКР недостатньо вивчені. У зв'язку із сукупністю вказаних проблем лікування пацієнтів з ОКР має бути комплексним і потребує наявності цілої низки знань і навичок у лікаря. Першочерговим кроком є когнітивно-поведінкова психотерапія. Серед психофармакологічних методів лікування перевагу слід віддавати антидепресантам із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Найбільш збалансовану дію серед вказаних препаратів має есциталопрам, який посідає проміжне місце між препаратами з переважно стимулювальною та переважно анксіолітичною дією. Крім того, есциталопрам характеризується високим профілем безпеки для застосування в пацієнтів з ОКР.

Серед великої кількості корисних і цікавих доповідей хотілося б виділити виступ **Тетяни Миколаївни Слободін, доктора медичних наук, професора кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), почесного члена Міжнародного товариства з вивчення розладів руху та Міжнародного товариства нейронаук**, в якому науковець привернула увагу слухачів до актуальної проблеми сьогодення – підбору оптимальної тактики терапії мігрені.

Відповідно до визначення Міжнародної спільноти з вивчення головного болю (International Headache Society, IHS), мігрень – це захворювання нервової системи, що має пароксизмальний тип перебігу, проявляється нападами сильного головного болю однобічного характеру (гемікранія), переважно в очноямково-лобово-скроневій ділянці, тривалістю 4-72 год, що супроводжується нудотою, блюванням, поганою переносимістю яскравого світла (фотофобія), гучних звуків (фонофобія), а після нападу – сонливістю та млявістю. Мігрень – найчастіша й тяжка форма первинного головного болю. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2001), вона є однією з 20 причин, що призводять до соціальної дезадаптації, а в жінок віком 15-44 роки посідає друге місце серед причин втрати працездатності.

Варто зазначити, що мігрень – це первинний головний біль, але в більшості випадків мігрень коморбідна з іншими видами головного болю (головним болем напруження чи кластерним головним болем). Потрібно мати на увазі, що патогенетичні механізми цих розладів можуть перетинатися, але тригери в них різні.

Поширеність мігрені в популяції становить 11-25% серед жінок і 4-10% серед чоловіків. Слід зауважити, що в 60-70% пацієнтів мігрень має спадковий характер. Згідно з даними ВООЗ, мігрень посідає 19-те місце в переліку захворювань, які порушують соціальну адаптацію.

Успішне лікування нападів мігрені визначається на підставі таких критеріїв (P. Tfelt-Hansen et al., 2000):

- відсутність болю через 2 год;
- зменшення головного болю від помірного/тяжкого до легкого через 2 год;
- стійкий позитивний ефект при 2 із 3 нападів;
- відсутність рецидиву головного болю без застосування ліків протягом наступних 24 год після успішного лікування (так зване стійке зниження болю чи відсутність болю).

Для купірування мігренозного нападу використовують стандартний набір лікарських засобів:

- нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ);
- протиблювотні препарати за наявності нудоти та блювання;
- дофамінові антагоністи;
- триптани, дигідроерготамін.

Американська академія неврології та Європейська федерація неврологічних спільнот рекомендують використовувати специфічні для мігрені агенти (триптани, дигідроерготамін) у хворих із помірним і вираженим ступенем тяжкості мігрені чи у хворих зі слабким або помірним ступенем тяжкості мігрені з поганою відповіддю на НПЗЗ або комбінації, такі як ацетилсаліцилова кислота + ацетаміфен + кофеїн (EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. European Journal of Neurology. 2009; 16: 968-981).

Будь-який триптан як препарат першого ряду є правильним вибором при мігренозному головному болю помірної або вираженої інтенсивності чи при мігрені будь-якого ступеня тяжкості, коли неспецифічне лікування було неефективним для забезпечення адекватного поліпшення в минулому.

Для оцінювання ефективності різних триптанів пацієнтам ставили декілька спеціальних запитань:

1. Чи вагомо зменшувався біль через 2 год після прийому препарату?
2. Чи добре ви переносите препарат?
3. Чи використовуєте ви один засіб або ж застосовуєте додаткове знеболення?
4. Чи дає вам прийом цього препарату змогу швидко повернутися до звичайної соціальної, професійної активності та виконання сімейних справ?

Під час своєї доповіді автор зазначила, що триптани II покоління мають кращу біодоступність, проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, що частково пояснюється їхньою кращою ліпофільністю. При пероральному застосуванні ризатриптану й елетриптану терапевтичний ефект настає через 30 хв; після прийому суматриптану, алмотриптану та золмітриптану – через 45-60 хв (M.D. Ferreri et al., 2001), норатриптану та фроватриптану – до 4 год (P.J. Goadsby, 1997; D.A. Markus et al., 2007).

Професор наголосила, що ризатриптан у дозі 10 мг ефективніший, аніж суматриптан у дозі 100 мг.

Елетриптан у дозі 80 мг є найефективнішим із пероральних форм триптанів, але має вираженіші побічні ефекти (M.D. Ferreri et al., 2001). Висока частота рецидивів спостерігається після підшкірного введення суматриптану. Ризатриптан у поєднанні з дексаметазоном істотно ефективніший, аніж один ризатриптан, хоча ця комбінація асоціюється з вищою частотою розвитку несприятливих реакцій (M.E. Bigal et al., 2008).

Ризатриптан – триптан II покоління, що має поліпшену фармакокінетику. Терапевтичний ефект ризатриптану при лікуванні мігренозного головного болю може бути зумовлений його впливом на серотонінові рецептори, що розташовані на екстрацеребральних внутрішньочерепних судинах, які іннервує трійчастий нерв. Активація цих рецепторів може спричинити звуження внутрішньочерепних кровоносних судин і пригнічення вивільнення нейропептиду, в результаті чого зменшується запалення й послаблюється передача больового імпульсу трійчастого нерва. Крім того, препарат зменшує функціональну неспроможність, нудоту, світлобоязнь і фонофобію, котрі зумовлені мігренозними нападами. Препарат добре всмоктується в кишківнику. Абсорбція не залежить від прийому їжі. Біодоступність у середньому становить 45%. Період максимального накопичення в плазмі (t_{max}) коливається від 1,6 до 2,5 год.

В іншому порівняльному дослідженні (P. Tleit-Hansen, 2000) було встановлено, що ризатриптан у дозі 10 мг ефективніше усуває напад мігрені, ніж наратриптан (2,5 мг), золмітриптан (2,5 мг), алмотриптан (12,5 мг) і суматриптан (100 мг). У рандомізованому клінічному дослідженні P.R. Saxena (2000) доведено, що за показником «відсутність головного болю через 2 год після прийому» ризатриптан у дозі 10 мг був дієвішим, аніж суматриптан у дозі 50 мг: зменшення головного болю відзначали на 20% більше пацієнтів, які приймали ризатриптан, порівняно з хворими, що приймали препарат порівняння.

Важливо пам'ятати, що за критеріями IHS використання триптанів обмежено максимум 9 днями на місяць. Лікарям слід узяти до уваги, що після нападу пацієнта необхідно попередити про ризик зловживання лікарськими засобами.

На завершення своєї презентації доповідач приділила належну увагу питанню профілактики головного болю. Важливими є дотримання правил здорового харчування, помірні та регулярні фізичні вправи, прогулянки на свіжому повітрі, дихальна гімнастика, дотримання режиму сну та неспання. Крім того, вагомим профілактичним заходом є опанування навичок стрес-менеджменту: тренування емоційного реагування, встановлення відповідних копінг-стратегій, медитування, своєчасне лікування тривожних і депресивних станів, звернення по кваліфіковану допомогу до спеціаліста.

Підготувала ***Галина Смолій***

UA-CNSP-PUB-102018-020

Різоптан®

Ризатриптан

Позбався мігрені,
живи **яскраво**

- Швидко та ефективно позбавляє від нападу мігрені[1–3]
- Доведена біоеквівалентність оригінальному ризатриптану[4]
- Один з найдоступніших за ціною ризатриптанів в Україні[5]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІЗОПТАН®
Діюча речовина: ризатриптан; 1 таблетка містить ризатриптану бензоату 14,53 мг у перерахуванні на ризатриптан 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при мігрені. Селективні агоністи 5-НТ1-рецепторів серотоніну. Ризатриптан. Код АТХ N02C C04. **Фармакологічні властивості.** Ризатриптан селективно з високою афінністю зв'язується з рецепторами людини 5-НТ1В і 5-НТ1D. Терапевтична активність ризатриптану при лікуванні мігреневого головного болю може бути пояснена його агоністичним впливом на рецептори 5-НТ1В та 5-НТ1D екстрацеребральних інтракраніальних кровоносних судин, які, як вважається, розширюються під час нападу, і трійчастих сенсорних нервів, які іннервують їх. Активація рецепторів 5-НТ1В та 5-НТ1D може призвести до звуження інтракраніальних кровоносних судин, які викликають біль, і інгібування вивільнення нейропептиду, що веде до зниження запалення чутливих тканин і зменшення передачі центрального тригемінального больового сигналу. **Показання.** Невідкладна терапія фази головного болю при нападах мігрені, з аурою або без. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ризатриптану або будь-якої допоміжної речовини. Одночасне застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО) або застосування протягом двох тижнів з моменту припинення лікування інгібіторами МАО. Тяжка печінкова або тяжка ниркова недостатність. Порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Помірна або тяжка артеріальна гіпертензія, а також нелікована легка артеріальна гіпертензія. Встановлена хвороба коронарних артерій, у тому числі ішемічна хвороба серця (стенокардія, інфаркт міокарда в анамнезі або зафіксована безсимптомна ішемія), ознаки та симптоми ішемічної хвороби серця або стенокардія Принцметала. Захворювання периферичних кровоносних судин. Одночасне застосування ризатриптану і ерготаміну, похідних алкалоїдів ріжків (включаючи метисергід) або інших агоністів рецептора 5-НТ1В/1D. **Побічні реакції.** Безсоння, запаморочення, сонливість, парестезія, головний біль, гіпестезія, зниження розумової активності, серцебиття, приливи, дискомфорт у глотці, нудота, сухість у роті, блювання, діарея, диспепсія, почервоніння, відчуття тяжкості, астенія/втома, біль у животі або грудях (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/15160/01/01. **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. Miguel J. ALáinez. Rizatriptan in the treatment of migraine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2006 Sep; 2(3): 247–259. 2. Becker W.J. Acute Migraine Treatment in Adults. Headache. 2015 Jun;55(6):778-93. 3. Evers S. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2009,16: 968-981. 4. Bioequivalence Study code RIZ-FS-2015-06, Clin. Report Jun. 2015, Summary 46 p. 5. Тижневик «Аптека», www.apteka.ua.

RIZO-IMI-122017-028

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

acino
Швейцарські стандарти якості

Левіцитам

Леветирацетам

Приборкай енергію
хвилі

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів[1, 2]
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії[3–5]
- Один з найдоступніших за ціною леветирацетамів в Україні[6]

Препарат року 2017

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина. Леветирацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Розчин оральний 100 мг/1 мл. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. **Фармакологічні властивості.** Леветирацетам впливає на внутрішньонейроналні рівні Ca2+ шляхом часткового пригнічення току через Ca2+ канали N-типу і зниження вивільнення Ca2+ з інтраневральних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і β-карболінами, а також зв'язувався зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2А, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. **Показання.** Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні: парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 6 років (для таблеток), у дорослих і дітей масою від 7 кг (для розчину орального), хворих на епілепсію; міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію; первинно генералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судоми, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астенія/стомлюваність тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України.** Таблетки: №UA/11396/01/01, №UA/11396/01/02. Розчин оральний: №UA/11396/02/01. **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. Lyseng-Williamson K.A. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489–514. 2. Kojovic M., Cordivari C., Bhatia K. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47–62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324–6. 4. Tonekaboni S.H., Ghazavi M., Karimzadeh P. et al. 2010 Aug; 90(3):273–7. 5. Chen J. et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(12):2689–94. 6. Тижневик «Аптека», http://www.apteka.ua.

LEVI-IMI-022018-043

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

acino
Швейцарські стандарти якості

IV Східноєвропейський курс з епілепсії ILAE-CEA

13-15 червня 2018 року в м. Чернігові відбувся IV Східноєвропейський курс з епілепсії. Близько 60 учасників із країн Східної та Центральної Європи брали участь у заході, тематикою якого були вікові аспекти епілепсії

Цей новий для України, але вже традиційний для Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) навчальний проект був утілений у життя за ініціативи Української протиепілептичної ліги (УПЕЛ) та Благодійного фонду «РІМОН». Східноєвропейський курс з епілепсії вперше був ініційований і проведений у 2014 році дитячим неврологом із Румунії Dana Craiu з висвітленням новітньої інформації в галузі епілептології. Протягом наступних років проект посів гідне місце в системі постійного медичного навчання, що підтверджується нарахуванням балів EACCME (Європейська рада з акредитації для постійної медичної освіти). Лікарі-практики отримали всебічну підготовку з питань діагностики та лікування епілепсії.

IV курс розпочав роботу 13 червня й тривав три дні. Він був організований з огляду на позитивний досвід і традиції, що сформувалися під час проведення попередніх заходів. Викладачами, як і в попередні роки, були міжнародні лідери з вивчення епілепсії й авторитетні клініцисти.

Першу пленарну лекцію на тему «Старі та нові протиепілептичні препарати (ПЕП) і їхні клінічно значущі лікарські взаємодії» читав один із найвідоміших нейрофармакологів світу **Meir Bialer (Ізраїль)**, в якій розглянув фармакокінетику та фармакодинаміку протисудомних препаратів. Фармакокінетика передбачає чотири етапи: всмоктування, поширення, обмін речовин і виведення. Частота клінічно значущих негативних міжлікарських взаємодій становить 1-10 у 1000 хворих (Jankel & Fitterman, 1993). Більшість міжлікарських взаємодій є метаболічними. Тому індукція ферментів або інгібування, а не зв'язування з білками, є найважливішими чинниками клінічно значущих міжлікарських взаємодій. Так, карбамазепін, фенітоїн та фенобарбітал є індукторами CYP 2C/3A та UGTs, а вальпроєва кислота – інгібітором CYP 2C та UGTs (Anderson, 1998). Деякі з препаратів мають нелінійну кінетику, що ускладнює підбір дозування. Лектор зазначив, що, порівняно зі старішими, так звані сучасні (леветирацетам та інші) є більш ефективними, менше вступають у міжлікарські взаємодії внаслідок впливів на ензими, а також мають стабільнішу фармакокінетику.

Thanos Covanis (Греція), попередній президент Міжнародного бюро з епілепсії (IBE), у своїй доповіді «Етіологічний спектр епінападів» докладно розповів про причини епілептичних нападів із позиції попередньої та сучасної класифікацій.

Наступний блок доповідей був присвячений актуальним питанням епілептичного статусу та проведений групою лікарів із Молдови, котру очолював **Stanyslav Groppa.** Професор Groppa почав із визначення, класифікації, клініки й тактики ведення епістатусу. Доктор Calcii продовжила виступ з акцентом на особливості в дитячому віці. Про клінічні та нейрофізіологічні кореляції розповів Vitaliy Chiosa, а лікар Catereniuc – про нейровізуалізаційні. Підсумовуючи сказане, професор Groppa розповів про підходи в лікуванні епістатусу.

У пообідній секції **Silvio Basic з Університетської клініки Дубрава (Хорватія)** надзвичайно інформативно розкрив особливості передхірургічної підготовки, продемонструвавши перелік обов'язкових досліджень, а саме: збір анамнезу, семіологія, магнітно-резонансна томографія (МРТ), міжприступне та довготривале відеоелектроенцефалографічне (відео-ЕЕГ) спостереження, нейропсихологічне тестування та психіатрична оцінка, що мають бути проведені для досягнення успіху хірургічного лікування. Звичайно, для досягнення більшої точності визначення мети операції провідні центри використовують більше додаткових досліджень, серед яких функціональна МРТ, позитронно-емісійна томографія, приступна SPECT, 1H-MP-спектроскопія, тест Вада, магнетоенцефалографія, інвазивне інтракраніальне ЕЕГ-спостереження в різних формах.

Продовжуючи висвітлення тематики блоку, **доктор медичних наук, професор Володимир Іванович Смоланка (ДВНЗ «Ужгородський національний медичний університет») і доктор медичних наук Костянтин Романович Костюк (ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова», м. Київ)** доповіли про особливості й успіхи їхніх центрів хірургічного лікування епілепсії в дорослих та дітей.

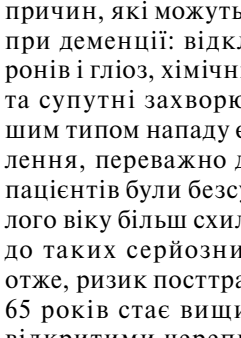
Другий день навчання розпочав **президент УПЕЛ, доктор медичних наук, професор Андрій Євгенійович Дубенко** лекцією «Психіатричні аспекти та супутня патологія епілепсії», в якій зазначив, що в приблизно 50% пацієнтів з епілепсією наявні психіатричні порушення, такі як депресія, тривога, психози, деменція, когнітивні порушення та порушення особистості й узалежнення, причинами яких є не лише захворювання центральної нервової системи (ЦНС) чи епілептиформна активність, а й можливий вплив ПЕП і соціальні чинники.

Із пленарною лекцією «Генерики ПЕП: чи є це проблемою?» виступив **Meir Bialer**, у ході якої ґрунтовно розповів про особливості оригінальних і генеричних препаратів, результати проведених порівняльних досліджень. Лектор почав із того, що станом на грудень 2008 року 67% із 13 329 рецептурних і безрецептурних лікарських засобів були включені в «Помаранчеву книгу» Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) як багатоскладникові чи генеричні продукти. Генеричні препарати є економічно вигідними. У 2008 році лише в США було заощаджено 121 млрд доларів (Davit et al., 2009). Згідно з дефініцією FDA біоеквівалентність – це визначення еквівалентності AUC і C_{max} на основі ймовірності. Ані контрольовані дослідження, ані прямі клінічні дані не підтримують 80-120% прийнятного діапазону біоеквівалентності. Терапевтична еквівалентність означає, що дві лікарські речовини мають однаковий терапевтичний ефект щодо ефективності та побічних реакцій. Занепокоєння лікарів, а особливо неврологів, виникає з кількох причин. Критерії, що використовуються для встановлення біоеквівалентності генеричних лікарських препаратів, не можуть адекватно гарантувати їх взаємозамінності. Стурбованість може виникнути через непорозуміння інтерпретації статистичних методів визначення біоеквівалентності (Privitera, 2008; AED Trial X Conference, Coral Gables, April 15-17, 2009; Davit, 2009). Що стосується результатів застосування генеричних ПЕП, то ми повинні відокремлювати політику від науки. І хорошими є виключно дієві препарати, незалежно від виробника.

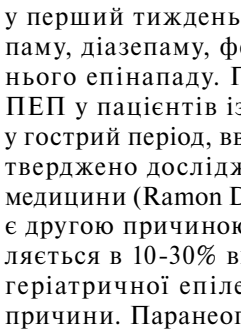
У своїй наступній доповіді професор з Ізраїлю розповів про успіхи й особливості застосування канабіноїдів у лікуванні епілепсії, в якій зауважив, що, хоча за останні кілька років відбувся значний поступ у використанні препаратів із конопель, залишається досить багато відкритих питань: як отримувати канабіноїди в сталих дозуваннях для використання в клінічних дослідженнях, механізм дії при епілепсії, чому наявні «чудесні» результати лише в деяких пацієнтів. Отже, потрібно більше прицільних досліджень.

Продовженням ранкової секції став виступ **доктора медичних наук, професора Тетяни Анатоліївни Литовченко (Харківська медична академія післядипломної освіти)** про «Особливості діагностики та лікування епілепсії в літніх пацієнтів». Професор відзначила зростання поширеності епінападів у людей

похилого віку, що зумовлене збільшенням тривалості життя, а разом із тим органічними змінами ЦНС. Майже у 25% випадків епілепсію вперше діагностують у людей похилого віку, а до 2020 року ця частка становитиме 50%. Ризик розвитку епілепсії в перший рік після інсульту збільшується у 20 разів, а ризик розвитку епілептичних нападів протягом 5 років після першого інсульту становить 11,5% (за різними даними, від 4 до 43%). Поява нападів головним чином зумовлена механічною стимуляцією вогнища інсульту, дегенерацією нервових клітин, гліозом навколо ураження, гліальними рубцями. Безумовно ПЕП призначається при розвитку одного пізнього (після 7-ї доби) приступу після гострого цереброваскулярного захворювання, а одиночний фокальний «ранній» (до 7-ї доби) епілептичний напад не є обов'язковим для лікування. За даними літератури (Kramer, 1999), препаратами, що можуть спричинити судоми в пацієнтів із «судинною» епілепсією, є амінофілін/теофілін, трамадол, амфетаміни, трициклічні антидепресанти, антибіотики пеніцилінового та цефалоспоринового ряду, фторхінолони, баклофен, іпідакрин, неостигмін, галантамін, нестероїдні протизапальні препарати, ноотропи рацетам-серії, інстенон. Хвороба Альцгеймера (ХА) та інші нейродегенеративні стани є чинниками ризику епілепсії – в п'ять-десять разів вищий порівняно з таким в осіб того самого віку без ознак слабоумства. Слід ураховувати, що епілептиформні розряди на ЕЕГ є сильними предикторами судоми при ХА. Є кілька причин, які можуть бути пов'язані з появою епілепсії при деменції: відкладення β-амілоїду, смерть нейронів і гліоз, хімічні зміни, протидементні препарати та супутні захворювання. Клінічно найпоширенішим типом нападу є фокальні з порушенням усвідомлення, переважно дискогнітивного підтипу – в 55% пацієнтів були безсудомні напади. Також люди похилого віку більш схильні до падінь, що може призвести до таких серйозних наслідків, як травми голови; отже, ризик посттравматичної епілепсії в осіб старше 65 років стає вищим. У всіх пацієнтів із тяжкими відкритими черепно-мозковими травмами (ЧМТ) у перший тиждень рекомендовано прийом лоразепаму, діазепаму, фенітоїну для профілактики раннього епінападу. Профілактичне ж використання ПЕП у пацієнтів із ЧМТ, які не мали пароксизмів у гострий період, вважається неефективним і не підтверджено дослідженнями з точки зору доказової медицини (Ramon Diaz-Arrastia, 2003). Пухлина мозку є другою причиною епілепсії в літніх людей і трапляється в 10-30% випадків. Від 1/3 до 1/2 випадків геріатричної епілепсії все ще мають невизначені причини. Паранеопластичний лімбічний енцефаліт і синдром зворотної лейкоенцефалопатії є, ймовірно, найрідкіснішими з причин уперше діагностованої епілепсії в літніх пацієнтів. Імунні чинники можуть бути потенційними причинами криптогенної епілепсії. На завершення доповідач наголосила, що починати терапію слід без затримок повільно титруючи до терапевтичних доз з огляду на міжлікарські взаємодії та індивідуальні вікові особливості.



Silvio Basic розповів про «Диференційну діагностику нападів», презентуючи відео клінічних випадків. А засновник цього курсу **Dana Craiu (Румунія)** розкрила вкрай важливу тему «Вплив ПЕП на дітей внутрішньоутробно (вади розвитку та пізнання)».



Третій день курсу був присвячений розгляду епілепсії та епілептичних синдромів у дітей: **Nicola Specchio (Італія)** розповів про епілептичні енцефалопатії, а **Thanos Covanis** – про різноманіття міоклонічних нападів і синдромів дитинства.

Наприкінці дня **А.Є. Дубенко** висвітлив проблему ПНЕН і «псевдонападів». Він наголосив, що ПНЕН є складним станом як для пацієнта, так і для лікаря з точки зору діагностики, а в класифікаторі захворювань шифрується як підтип конверсійних захворювань. Що стосується диференційної діагностики, то золотим стандартом залишається тривала відео-ЕЕГ.

Після лекцій достатньо часу було відведено на запитання й дискусії.

У другій половині дня крім лекцій відбувалися навчальні сесії, що давали змогу в більш вузькому колі обговорити актуальні питання.

Свою доповідь «Особливості аналізу ЕЕГ у хворих похилого віку. Диференційний діагноз епілептичних і неепілептичних подій» **доктор медичних наук, професор Лідія Борисівна Мар'єнко (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького)** розпочала з представлення запропонованого Всесвітньою організацією охорони здоров'я нового поділу вікових категорій. Далі було висвітлено особливості ЕЕГ у осіб похилого віку, підкреслено, що епілептиформні порушення (спайки, спайк-хвилі, гострі хвилі тощо) в старшому віці реєструються на рутинній ЕЕГ у 30% випадків, тобто значно рідше, ніж у молодих осіб. Було продемонстровано декілька ЕЕГ із нормальними фізіологічними варіантами, які можна сплутати з епілептиформними порушеннями. Обговорено причини неправильної діагностики епілепсії в старшому віці, коли клінічна картина нападів буває розцінена як характерна для інших пароксизмальних станів. Особливо багато уваги було приділено диференційній діагностиці епілептичних приступів із синкопальними станами, які в основі мають різноманітні патогенетичні механізми, що призводять до гіпоперфузії мозку. Доповідач продемонструвала, що рутинна ЕЕГ при синкопах не має великого діагностичного значення й доцільно проводити спеціальний tilt-test для верифікації зомлівання. При диференціації епілептичних і мігренозних нападів було вказано на їхні клінічні й ЕЕГ спільні риси та розбіжності й водночас на можливість співіснування цих пароксизмів у межах деяких епілептичних синдромів. Розглянуто також клінічні й ЕЕГ-відмінності епілепсії та панічного розладу (панічних атак), психогенних неепілептичних нападів, транзиторних ішемічних атак. У всіх сумнівних діагностичних випадках у старших осіб слід по можливості проводити відео-ЕЕГ-моніторинг або принаймні запис нічної ЕЕГ. Наприкінці було проведено практичний тренінг із розбором клінічних випадків, встановленням правильного діагнозу за новою (2017) класифікацією епілепсії та епілептичних нападів.

Також модераторами цієї частини та доповідачами були **Володимир Ігорович Харитонов (ТМО «Психіатрія» в м. Києві) та К.Р. Костюк**, які розповіли про «Особливості аналізу ЕЕГ у дітей та підлітків» і «Післяхірургічне ведення дітей з епілепсією». Спільно з Meir Bialer розібрали кілька клінічних випадків міжлікарської взаємодії, а Dana Craiu та Nicola Specchio підготували низку відео для засвоєння семіології нападів. Групи з невеликою кількістю учасників, можливістю живого спілкування між викладачами та слухачами, з розбором незрозумілих питань створювали найбільш сприятливі умови для здобуття максимальної кількості теоретичних знань і практичних навичок.

Кожний відчував великий ентузіазм під час навчальних сесій та отримував задоволення від питань учасників, які прагнули глибше зрозуміти тему.

Після завершення навчального курсу учасники школи отримали відповідні сертифікати європейського зразка (CME Accreditation: 20 credit points). Загалом вирував дух новизни, цікавості та хвилювання. Лікарям дуже пощастило переймати досвід у передових епілептологів світу.

Учасники заходу висловлюють вдячність ILAE-CEA, Благодійному фонду розвитку інновацій медицини «РІМОН» та компанії ACINO за їхні зусилля, спрямовані на те, щоб створити змістовний навчальний курс, який надає фахівцям відповідні можливості для інтенсивного навчання, підвищення наукової обізнаності в згаданій царині щодо обміну найновішими фаховими ідеями, а також подальшими планами.

За матеріалами http://ulae.org.ua/eece/2018.

Підготовано за підтримки УПЕЛ, президента УПЕЛ, професора А.Є. Дубенка, асистента кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Андрія Кузьмінського

UA-CNSP-PUB-102018-019

Вальпроком хроно

Вальпроат натрію/вальпроєва кислота

Приборкай енергію хвилі

- Препарат першої лінії для терапії всіх форм епілепсії[1, 2]
- Доведена ефективність при біполярному афективному розладі (маніакальний епізод)[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. **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.

VALP-IMI-022018-009

1. Haddad P.M. et al. Drug Metab. Toxicol. 2009; 5(5): 539–551. 2. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при епілепсії, затверджений Наказом МОЗ України №276 від 17.04.2014. 3. 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. 4. Тижневик «Аптека», http://www.apteka.ua.

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

acino
Швейцарські стандарти якості

Розробка та валідація методики для оцінки ризику падінь із метою використання в межах первинної медичної допомоги

Старіння населення та зростання тенденції до падінь із віком являють собою серйозну проблему для всесвітніх систем охорони здоров'я. На сьогодні наявні переконливі докази того, що багатофакторні втручання можуть запобігати падінням. Оскільки ресурси охорони здоров'я є обмеженими, широке впровадження різноманітних стратегій надання допомоги навряд чи можливе. Індивідуальний підхід, що ґрунтується на профілі ризику для певної особи, найімовірніше, є ефективною альтернативою. Крім того, виявлення осіб із високою ймовірністю падінь дає змогу постачальникам медичних послуг орієнтуватися на відповідні втручання, що матимуть найбільшу користь (L.D. Gillespie et al., 2009). Імовірність падінь підвищується через сукупний ефект множинних порушень (M.E. Tinetti et al., 1988), у зв'язку з чим багатофакторна оцінка ризику є дуже важливою.

Нещодавно проведено систематичний огляд публікацій щодо обґрунтованості застосування інструментів для оцінки ризику падінь (V. Scott et al., 2007). Згідно з його результатами є потреба у використанні мультифункціонального інструменту, що базується на фактичних даних, за допомогою якого можна запобігти ризику падінь осіб похилого віку. Для клініцистів цілком доречно включити таку методику до своєї практики. Проте багато наявних інструментів не відповідають необхідним критеріям для надання рекомендацій щодо застосування у клінічній практиці, оскільки не були перевірені в дії у соціумі та при їх розробленні спиралися на ретроспективну звітність про падіння (A.Y. Chiu et al., 2003; D. Rose et al., 2002). Також деякі методи є важкими та трудомісткими для використання, підходять лише для певних клінічних умов (J.F. Arroyo et al., 1999; J.G. Cwikel et al., 1998; S.R. Lord et al., 2003; M.A. Russell et al., 2008) або були випробовані в невеликих популяціях населення (K.O. Berg et al., 1992; E.G. Spilg et al., 2003).

Більшість опублікованих досліджень зосереджені на оцінці ризику падінь, згідно з якою аналізували різницю між особами, схильними та несхильними до них. Однак у випробуванні, що розглядається, увагу зосереджено на визначенні осіб із підвищеною ймовірністю саме множинних падінь, оскільки протягом року вони є більш передбачуваними й дадуть змогу відстежувати та моніторити основні фізіологічні порушення і хронічні розлади (L. Nevitt et al., 1989; S.R. Lord et al., 1994).

Головна мета цього випробування – розробити та перевірити ефективність і надійність багатофакторної оцінки ризику падінь, основаної на медичній та фізіологічній теоретичній базі. Крім того, дослідники мали намір визначити, чи стане такий підхід у пригоді при застосуванні втручань для запобігання падінням і чи можливо використовувати його в клінічних умовах. Також було проведено: індивідуальну оцінку ризику з метою розмежувати множинні та немножинні падіння; точне прогнозування оцінки в зовнішній вибірці; аналіз стабільності результатів повторних тестувань; перевірку достовірності оцінювання при використанні у клінічній практиці.

Матеріали та методи дослідження

Методики оцінки

У дослідженні з метою оцінки факторів ризику множинних і немножинних падінь аналізували результати двох проспективних когортних випробувань за участю осіб похилого віку, що проживали в соціумі.

На першому етапі була відібрана низка простих тестів, які охоплювали п'ять основних складових ризику падінь, що враховуються в межах оцінки фізіологічного профілю: зір, чутливість і сила м'язів нижніх кінцівок, час реакції та рівновага. Критерії відбору тестів полягали в тому, що при проведенні кожного передбачалося застосування мінімуму обладнання. Для оцінки зору завдяки значній прогностичній цінності та можливості використання у клінічних умовах обрали тест для визначення низької (10%) гостроти зору, вимірюваної на відстані 3 м (S.R. Lord et al., 2003). Також оцінювали тактильну, вібраційну та пропріорецептивну чутливість. Тест на тактильну чутливість у ділянці гомілки за допомогою монофіламента Семмес – Вайнштейна обрали завдяки його простоті, надійності та хорошій прогностичній цінності щодо кількох падінь (S.R. Lord et al., 1994). До комплексу заходів були включені інструменти для оцінки рівноваги, загальної сили м'язів нижніх кінцівок (проба з присіданнями) та координованої ходьби.

Тест для оцінки рівноваги допомагав проаналізувати такий параметр, як стійкість у латеральній площині, що є важливим для збереження рівноваги та запобігання падінням убік (S.R. Lord et al., 1999). При проведенні проби із присіданнями (5 повторів) ураховували більшою мірою міцність ніг та меншою – баланс і швидкість виконання (M. Csuka et al., 1985; S.R. Lord et al., 2002). Тест на координовану ходьбу слугував для визначення ймовірності падінь в осіб похилого віку: він давав змогу перевірити як силу та стійкість рівноваги, так і швидкість виконання вправи (A.Y. Chiu et al., 2003; K.O. Berg et al., 1992).

Крім того, оцінка стану хворого включала три запитання: «Чи мав пацієнт одне або більше падінь за попередні 12 міс?», «Чи приймає пацієнт наразі 4 або більше лікарські засоби (крім вітамінів та мінералів) на добу?», «Чи приймає пацієнт наразі будь-які психоактивні засоби?». Було показано, що у проведених раніше дослідженнях (M. Nevitt et al., 1989; R.M. Leipzig et al., 1999; A.J. Campbell et al., 1989; D.A. Ganz et al., 2007) ці запитання допомагали визначити незалежні фактори ризику падінь, тому їх включили в аналіз.

Розробка й валідація методів

Дані трьох випробувань факторів ризику падінь, отримані для 764 австралійців похилого віку (середній вік – 75,31 року), що проживали в домашніх умовах (S.R. Lord et al., 1994, 2001; K.J. Anstey et al., 2009), були об'єднані в одне дослідження для розробки відповідних інструментів оцінки й аналізу їхньої ефективності. Критерії виключення були подібними в усіх дослідженнях і включали сліпоту, низький рівень знання англійської мови та когнітивні порушення: ≤7 балів згідно з коротким портативним опитувальником психічного стану (SPMSQ) або <24 балів за короткою шкалою оцінки психічного статусу (E.A. Pfeiffer, 1975; M.F. Folstein et al., 1975).

Мета такого дослідження полягала у визначенні граничних точок збору даних за оцінювальними методиками та здатності окремих інструментів розмежовувати множинні (два чи більше) від немножинних падінь (жодного або одне) перспективно протягом року. При цьому всі випадки мали реєструвати щомісяця у так званому календарі падінь із подальшим контактуванням за допомогою телефону.

До того ж було проведене зовнішнє валідаційне дослідження для аналізу наведених критеріїв оцінки в зовнішній вибірці осіб похилого віку, а також для визначення абсолютного ризику майбутніх падінь шляхом встановлення множинних факторів ризику. Так, із даних, взятих із випробування методів для запобігання падінням, були виділені дані 362 австралійців похилого віку (середній вік – 80,25 року), що проживали в домашніх умовах (включені лише учасники групи контролю) (S.R. Lord, 2005). Критерії виключення, метод спостереження за падіннями та їхнє визначення були такими самими, як і в дослідженні оцінювальних методик.

Достовірність і прийнятність методів

Для аналізу стабільності результатів повторних тестувань було використано дані підгрупи з 30 осіб віком 75-90 років (10 чоловіків та 20 жінок), які взяли участь у зовнішньому валідаційному дослідженні (S.R. Lord, 2005). Усі вони пройшли оцінку фізичного стану (тести для оцінки рівноваги та координованої ходьби, проба з присіданнями, перевірка гостроти зору й аналіз тактильної чутливості) двічі з інтервалом у 2 тижд.

Також було проведене дослідження клініко-економічної доцільності оцінювальних методів ризику падінь. Для цього 32 клініцистам (18 лікарям загальної практики, 3 медсестрам, 11 фізіотерапевтам) надавали відповідні інструментарії для аналізу, що включали інструкції з проведення тестування, обладнання, інформаційні листи пацієнтів, які стосувалися конкретних факторів ризику, форми оцінювання тощо.

Статистичний аналіз

У дослідженні з розробки методик граничні точки для максимального збільшення чутливості та специфічності кожного безперервно нормованого тесту з оцінки падінь визначалися за допомогою індексу Юдена (E.F. Schisterman et al., 2005). Показники відносного ризику (ВР) також були розраховані для встановлення значущості різних предикторів. У валідаційному дослідженні можливість за допомогою інструментів диференціювати осіб із високим та низьким ступенем ризику падінь оцінювалася за площею під кривою – AUC (F.E. Jr. Harrell et al., 1996). Також після аналізу загальної кількості факторів ризику падінь була обчислена спостережувана та прогнозована ймовірність множинних падінь, а отримані показники узгоджені за статистикою Хосмера – Лемешоу. Значення $p<0,05$ вказувало на невідповідність даних.

Окрім того, обчислювалися внутрішньокласові коефіцієнти кореляції ($ICC_{2,1}$) для аналізу стабільності результатів повторних тестувань, а для оцінки даних дослідження клініко-економічної доцільності використовувалася описова статистична методика.

Результати дослідження й обговорення

У межах дослідження з розробки методів 450 осіб (59%) не повідомляли про падіння, 164 (21%) мали одне, 150 (20%) – два чи більше падінь протягом 12 міс спостереження. Щодо предикторної оцінки множинних падінь, то значення чутливості коливалися від 18 до 64%, а специфічності – від 50 до 88%. Показники AUC для індивідуальних оцінювальних методів були справедливими лише для різниці між множинними та немножинними падіннями (діапазон – 0,53-0,66); однак значення ВР варіювало від 1,42 до 2,35, вказуючи на те, що низька ефективність тестів була асоційована з високим ризиком майбутніх множинних падінь. У зовнішньому валідаційному дослідженні 183 особи (51%) не повідомляли про падіння, 99 (27%) мали одне, 80 (22%) – два чи більше протягом 12 міс спостереження. Показник AUC для загальних факторів ризику становив 0,72 (95% довірчий інтервал, ДІ 0,66-0,79).

Був проведений аналіз частки осіб із прогнозованими й наявними падіннями залежно від факторів ризику та відношень правдоподібності. Отримані результати вказували на те, що прогнозована ймовірність майбутніх множинних падінь зросла із 7% (із визначенням від нуля до одного фактора ризику) до 49% (із визначенням шести чи більше факторів ризику). За статистикою Хосмера – Лемешоу, прогнозовані та спостережувані складові тісно пов'язані між собою ($p=0,35$). Ці дані підтвердили достовірність оцінювальних інструментів та показали, що граничні точки збору даних, вибрані у дослідженні з розробки методик, підходили й для валідаційного випробування.

Точність оцінки індивідуальних факторів ризику при порівнянні немножинних і множинних падінь у зовнішній вибірці осіб визначали шляхом розрахунку чутливості, специфічності, AUC та ВР. Значення чутливості у цій підгрупі були дещо вищими, ніж отримані в дослідженні з розробки методів (діапазон – 26-70%), а показники специфічності, AUC та ВР – подібними. Значення $ICC_{2,1}$ для аналізу стабільності результатів повторних тестувань показали високу достовірність проб із присіданнями (0,89; 95% ДІ 0,79-0,95), тесту на координовану ходьбу (0,78; 95% ДІ 0,59-0,89) та перевірки гостроти зору (0,81; 95% ДІ 0,64-0,90). Помірна достовірність спостерігалася для тестів на рівновагу (0,52; 95% ДІ 0,21-0,74) й тактильну чутливість (0,51; 95% ДІ 0,19-0,74).

У дослідженні клініко-економічної доцільності методів 32 клініцисти в середньому оцінювали по 9 пацієнтів кожний. Більшість медичних працівників для проведення аналізу потребували менш ніж 10 хв, завдяки чому тестування було можливим під час звичайної консультації; 88% охарактеризували оцінювальні методики як «ефективні» та «дуже ефективні», а 94% заявили, що продовжуватимуть використовувати їх у своїй клінічній практиці.

Таким чином, результати досліджень із розробки методик показали, що різниця між ризиком падіння для пацієнтів із немножинними та множинними падіннями була встановлена з точністю до 72%, що збігається з іншими даними, отриманими в межах аналізу множинних падінь (P. Stalenhoef et al., 2002; A.M. Tromp et al., 2001; S. Pluijm et al., 2006). Також це підтвердило вищу прогностичну цінність інструментів порівняно з тестом на вставання зі стільця та ходьбою з відліком часу (Timed Up and Go), тестом на функціональну досяжність і шкалою оцінки ризику падінь серед літніх людей у звичних соціальних умовах (M.A. Russell et al., 2008).

Показники оцінювання за всіма методиками значно гірші для пацієнтів із множинними, ніж із немножинними падіннями, при цьому показники ВР становили від 1,4 до 2,4 у випробуванні з розробки методик. Ці результати підтверджені також у зовнішньому валідаційному дослідженні, де значення ВР коливалися від 1,2 до 2,8. Відповідно до раніше проведених досліджень (V. Scott et al., 2003), кожен індивідуальний випадок мав середню прогностичну цінність та відображав причини множинних падінь, а також обмеженість окремого застосування шкал (A. Tiedemann et al., 2008). Проте при комплексному використанні методи продемонстрували значну ефективність для виявлення різниці між пацієнтами з немножинними та множинними падіннями. Крім того, важливою перевагою є те, що такий варіант оцінювання дає змогу, підсумовуючи прогностичні фактори, визначати індивідуальний прогноз для осіб похилого віку щодо майбутніх падінь (M.E. Tinetti et al., 1988). Аналіз показав, що наявність від нуля до одного фактора ризику падінь означає 7% ймовірність майбутніх множинних падінь.

Отже, клінічні випробування продемонстрували, що індивідуально розроблені багатофакторні стратегії втручання, котрі включали візуальну оцінку, призначення та корекцію медикаментозної терапії, а також фізичні вправи, можуть запобігти падінням (L.D. Gillespie et al., 2009).

Визнано, що дослідження мали певні обмеження. По-перше, проаналізовані методики не можна розглядати як комплексну оцінку падінь при наданні, приміром, спеціалізованої допомоги. Проте їх рекомендовано використовувати в комбінації з втручаннями, що ґрунтуються на фактичних даних, для визначення важливих факторів ризику. Крім того, такий підхід є прийнятним для закладів первинної медичної допомоги, зокрема в селах та віддалених населених пунктах, де альтернативні послуги недоступні. Також такі методики, спрямовані на виявлення факторів ризику, продемонстрували ефективність у комплексі з лікуванням і профілактикою серцево-судинних захворювань (A. Wister et al., 2007).

По-друге, розроблені методики передбачали спрощення виявлення факторів ризику падінь за типом «олівець – папір». Прогностична цінність, компромісна оцінка переваг і недоліків тестувань часто мали враховуватися через індивідуальні фактори (наприклад, недостатня сила м'язів нижніх кінцівок). Окрім того, включення у дослідження попередніх падінь як предикторів майбутнього ризику могли спричинити відхилення в обчисленнях. Використання граничних точок збору даних, а не безперервних результатів також впливало на викривлення інформації (B. Ewald et al., 2006); крім того, спостерігалося загальне підсумовування факторів ризику (приміром, замість підраховування окремих вагових навантажень для визначення незалежних предикторів). Утім, зовнішнє валідаційне дослідження показало ефективність комплексного використання оцінювальних інструментів, незважаючи на можливі обмеження. Також доречним буде проведення подальшого аналізу для порівняння прогностичної цінності цього підходу й інших методів оцінки ризику падінь.

Поширеність хронічних захворювань серед учасників дослідження була подібною до такої для загального населення похилого віку (Australian Institute of Health and Welfare, 2008); особи зі зниженням когнітивних функцій були виключені. Оскільки частота падінь є вищою в літніх пацієнтів із когнітивними порушеннями, шкала SPMSQ (E.A. Pfeiffer, 1975) має поліпшити оцінку ризику падінь.

Висновки

Отже, досліджувана методика – це багатофакторний, надійний та валідований підхід для оцінки факторів ризику падінь в осіб похилого віку, що живуть у соціумі. Він демонструє переваги перед іншими інструментаріями, оскільки має прогностичне значення та дає змогу оцінити ймовірність майбутніх падінь, а також може допомогти у впровадженні терапевтичних втручань, що визнані ефективними у клінічних випробуваннях. На думку клініцистів, які брали участь у дослідженні, це дієва практична оцінка, прийнятна для застосування в межах первинної медичної допомоги.

За матеріалами Tiedemann A., Lord S.R., Sherrington C. The Development and Validation of a Brief Performance-Based Fall Risk Assessment Tool for Use in Primary Care. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2010 Aug; 65 (8): 896-903.

Підготувала ***Олена Коробка***

Довідка «ЗУ»

Загальна поширеність запаморочення становить 17-32%. Цей розлад асоціюється зі значною захворюваністю аж до інвалідизації, що зумовлено падіннями й травматизмом. Із погляду купірування симптомів у пацієнтів існує величезна потреба в ефективному лікуванні запаморочення.

У багатьох випадках суб'єктивні симптоми запаморочення важко пов'язати з конкретною органічною причиною, що часто призводить до встановлення неточних діагнозів. Лікарі загальної практики повинні мати у своєму арсеналі ефективний засіб для лікування цього захворювання, призначення якого не потребує складного діагностичного обладнання. Це особливо актуально в пацієнтів похилого віку з численними супутніми захворюваннями.

Арлеверт® (Німеччина) понад 20 років успішно використовується в лікуванні запаморочення різної етіології. Ефективність і безпека цієї фіксованої комбінації були продемонстровані в численних рандомізованих подвійних сліпих контрольованих клінічних дослідженнях для різноманітних популяцій пацієнтів.

В умовах реальної клінічної практики (443 первинні та вторинні приватні медичні практики в Німеччині, 1275 пацієнтів терапевтів, сімейних лікарів, отоларингологів, неврологів та інших фахівців) у межах своєї звичайної діяльності лікар на свій розсуд приймав рішення про призначення препарату. Критеріїв включення чи виключення не було, крім офіційних протипоказань. Первинна кінцева точка – зміна оцінки за валідованою шкалою симптомів запаморочення (MVS) середньої вираженості труднощів у підтримуванні вертикального положення тіла, нестабільної ходи, похитування, відчуття обертання, схильності до падінь, відчуття підйому й непритомності.

Близько третини пацієнтів раніше приймали препарати для лікування запаморочення; найчастіше це були гомеопатичні засоби, бетагістин і гінкго білоба. У переважній більшості випадків ці препарати були скасовані через неефективність, і з цієї причини була призначена фіксована комбінація цинаризину та дименгідринату.

Згідно з аналізом даних 1275 пацієнтів, лікування препаратом сприяло значному поліпшенню середньої оцінки за MVS наприкінці періоду спостереження. Навіть після відносно короткого періоду терапії на проміжному візиті зазначалося її статистично значуще зниження.

Середня оцінка чотирьох вегетативних супутніх симптомів (нудоти, блювання, підвищеної пітливості й тахікардії) значно знизилася. Нудота та блювання, котрі часто супроводжують запаморочення, зменшилися на 84 та 85% відповідно. Шум у вухах зменшився на 51%; серед пацієнтів із тяжким (n=150) або дуже тяжким шумом у вухах (n=63) цей симптом був повністю купірований у 28 та ослаблений до легкого у 83 учасників.

Загальна ефективність терапії була оцінена як дуже висока (практично повне купірування симптомів) у 40% і висока (значне зменшення симптомів) у 45% пацієнтів; незначне поліпшення було зазначене у 13%, у 2% хворих поліпшення не було. Погіршення симптомів і підвищення артеріального тиску не спостерігалися в жодного з пацієнтів.

Переносимість терапії, на думку лікарів, була оцінена як дуже хороша у 843 (68,5%), хороша – у 366 (29,7%), середня – у 15 (1,2%) і погана – у 7 (0,6%) пацієнтів.

Арлеверт® у реальних умовах ефективно усуває прояви запаморочення й асоційовані симптоми, такі як нудота та блювання, причому препарат був ефективним за будь-яких типів запаморочення в репрезентативній популяції хворих, з якими лікарі стикаються в повсякденній клінічній практиці.

На думку авторів дослідження, невідкладне призначення швидкодіючої ефективної терапії препаратом Арлеверт®, якому притаманні особливі переваги, не лише можливе, але й настійно рекомендується. Препарат протягом десятиліть є першою лінією терапії запаморочення в Німеччині та багатьох інших країнах. Лікарі характеризують ефективність загальної терапії в лікуванні запаморочення як дуже високу чи високу у 85% пацієнтів і зазначають сприятливий профіль безпеки фіксованої комбінації цинаризину та дименгідринату (Арлеверт®) в умовах реальної клінічної практики.

Арлеверт® ефективно купірує не тільки запаморочення, але й асоційовані симптоми, що виникають унаслідок різних вестибулярних і невестибулярних порушень, швидко полегшує симптоми й має розглядатись як перша лінія терапії в пацієнтів із запамороченням різної етіології.

Поддерживающая терапия вортиоксетином в течение года при большом депрессивном расстройстве: эффективность и переносимость по данным анализа пяти исследований

Несмотря на успехи психофармакологии второй половины XX века, результаты и сроки лечения большого депрессивного расстройства (БДР) не всегда удовлетворяют пациентов и клиницистов. Поэтому продолжаются разработка и клинические исследования перспективных антидепрессантов. Вортиоксетин стал одним из ярких представителей последнего поколения препаратов мультимодального действия. Метаанализ результатов рандомизированных контролируемых исследований кратковременной терапии при БДР подтвердил краткосрочную и противорецидивную эффективность вортиоксетина (M.E. Thase et al., 2016). Логическим продолжением стали долгосрочные исследования поддерживающей терапии. В 2017 г. в журнале Европейской коллегии нейропсихофармакологов были опубликованы результаты апостериорного анализа данных пяти открытых исследований длительной (до 52 нед) терапии БДР (E. Vieta, H. Loft, I. Florea. European Neuropsychopharmacol. 2017; 27: 877-884), проливающие свет на важные аспекты эффективности и безопасности поддерживающей терапии вортиоксетином.

По данным Всемирной организации здравоохранения (2014), БДР поражает 350 млн жителей планеты. Данное психическое расстройство ассоциируется со значительными социальными и экономическими потерями (W.W. Ishak et al., 2014; J.-P. Lepine & M. Briley, 2011). Согласно результатам исследования глобального бремени заболеваний 2013 года, БДР уступило первенство лишь боли в спине по количеству лет, прожитых с инвалидностью, во всем мире (Global Burden of Disease Study Collaborators, 2015). У каждого четвертого человека, восстановившегося после большого депрессивного эпизода (БДЭ), в течение первого года происходит рецидив (D.A. Solomon et al., 2000). Его вероятность пропорциональна количеству предыдущих эпизодов депрессии, выраженности симптомов и длительности текущего БДЭ. Для предотвращения рецидива лицам с БДР, которые ответили на начальную терапию, необходима длительная терапия (как минимум в течение 6-9 мес). Более длительное профилактическое лечение рекомендуется пациентам с высоким риском развития рецидива, хотя доказательная база в поддержку длительности терапии более 9 мес ограничена (M. Bauer et al., 2015).

Вортиоксетин – антидепрессант мультимодального действия, одобренный в 2013 г. в США и Европейском Союзе, а впоследствии также и в других странах для лечения взрослых с БДР. Механизм действия вортиоксетина сочетает два фармакологических эффекта: прямую модуляцию активности рецепторов и ингибирование транспортера серотонина (5-HT). В дополнение к ингибированию транспортера 5-HT вортиоксетин является антагонистом рецепторов 5-HT_3, 5-HT_7 и 5-HT_{1D}, частичным агонистом рецепторов 5-HT_{1B}, а также агонистом рецепторов 5-HT_{1A} (B. Bang-Andersen et al., 2011; A. Mork et al., 2012; L. Westrich et al., 2012).

Вортиоксетин эффективен при кратковременной терапии БДР в диапазоне доз 5-20 мг/сут (M. Thase et al., 2016). Также вортиоксетин продемонстрировал способность эффективно предотвращать рецидивы. В исследовании профилактики рецидива наблюдались статистически значимые преимущества вортиоксетина по сравнению с плацебо в отношении времени до рецидивирования БДР в течение первых 24 нед двойного слепого периода; доля пациентов группы вортиоксетина, у которых произошел рецидив, была достоверно меньше (отношение рисков 2,01; p=0,0035), что означает снижение риска в 2 раза на фоне приема вортиоксетина по сравнению с плацебо (J.P. Boulenger et al., 2012).

В ходе объединенного анализа безопасности и переносимости вортиоксетина при краткосрочной терапии было обнаружено, что побочные эффекты, которые обычно испытывают пациенты при приеме большинства антидепрессантов (такие как головная боль, сухость во рту, головокружение, запор, инсомния и дневная сонливость, истощение сил, потливость), при приеме вортиоксетина наблюдались с такой же частотой, как в группе плацебо (D.S. Baldwin et al., 2016). Побочными эффектами, возникающими у ≥5% пациентов с частотой в 2 раза выше, чем в группах плацебо, были тошнота и рвота. Низкая частота потенциально клинически значимых изменений массы тела (увеличение или уменьшение) и сексуальной дисфункции, возникавших менее чем у 2% участников любой из групп вортиоксетина, подчеркивает благоприятный профиль безопасности терапии. Анализ безопасности позволил вычислить индекс потенциального вреда при лечении вортиоксетином – среднее число пациентов, которым следует назначить препарат, чтобы у одного дополнительного больного развился неблагоприятный исход: от 24 (при дозе 15 мг/сут) до 126 (при дозе 5 мг/сут).

Результаты пяти открытых исследований, в рамках которых терапия была продлена до 52 нед (M.Y. Alam et al., 2014; D.S. Baldwin et al., 2012; G. Filippov & P. Christen, 2013; I. Florea et al., 2012; P.L. Jacobsen et al., 2014), подтвердили удержание эффекта, достигнутого во время краткосрочной терапии. В отдельных исследованиях было обнаружено, что у пациентов, завершивших 6-8-недельный курс терапии вортиоксетином, продолжалось улучшение симптомов депрессии и тревоги при продленном приеме вортиоксетина, независимо от предыдущей терапии. Уровни терапевтического ответа и достижения ремиссии также существенно повысились в ходе исследований с продлением терапии до 52 нед.

С целью более детального изучения эффективности, безопасности и переносимости вортиоксетина у пациентов, длительно получавших терапевтические дозы препарата (5-20 мг/сут), были проанализированы данные пяти вышеупомянутых долгосрочных открытых исследований (E. Vieta, H. Loft, I. Florea, 2017). Анализ был спланирован с целью оценить, продолжалось ли улучшение симптомов депрессии и тревоги после краткосрочной (от 6 до 8 нед) терапии вортиоксетином в терапевтических дозах 5-20 мг/сут и влияют ли на эффективность долгосрочной терапии такие факторы риска, как тяжесть симптомов, длительность текущего БДЭ или количество перенесенных БДЭ.

Материалы и методы

Были проанализированы данные пяти долгосрочных открытых исследований продления терапии с гибким дозированием вортиоксетина, в которые включали пациентов 18-75 лет с БДР, завершивших участие в одном из восьми краткосрочных стартовых исследований (M.Y. Alam et al., 2014; D.S. Baldwin et al., 2012; G. Filippov & P. Christens, 2013; I. Florea et al., 2012; P.L. Jacobsen et al., 2014). Семь стартовых исследований имели длительность 8 нед, а в одном исследовании (NCT00761306) продолжительность терапии составляла 6 нед. Исследования проводились в Азии, Австралии, Европе, Северной Америке (США и Канада) и Южной Африке.

Протокол продленных исследований предусматривал обследования пациентов на 1-й, 2-й и 4-й неделях, затем каждые 4 нед до 28-й недели, а в дальнейшем – каждые 8 нед до 52-й недели. Наблюдение для оценки безопасности продолжалось 4 нед после завершения продленных исследований или после преждевременной отмены препарата. В данном анализе **исходная точка I** определяется как начало активной терапии в стартовых исследованиях, а **исходная точка II** – как начало активного лечения в продленных исследованиях.

Безопасность и переносимость оценивали по частоте, характеру и тяжести побочных эффектов, которые возникали после исходной точки II и в течение 30 дней после получения последней дозы исследуемого препарата. Во время каждого визита исследователь задавал пациенту вопрос о любых возникавших явлениях. Пациенты также могли сообщать о них в другое время в ходе исследования. Побочные эффекты, которые продолжались после завершения стартовых исследований и наблюдались на момент подписания информированного согласия в исходной точке II, расценивались как сопутствующие медицинские состояния и в дальнейшем регистрировались как новые побочные явления, если они ухудшались или осложнялись.

Долгосрочную эффективность вортиоксетина оценивали по средним общим баллам рейтинговой шкалы депрессии Монтгомери – Асберг (MADRS), рейтинговой шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A) и шкалы общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), которые подсчитывали в исходных точках I и II, а также по окончании продленных исследований. **Ремиссия** определялась как общий балл по MADRS ≤10, а **терапевтический ответ** – как улучшение общего балла по MADRS на ≥50% от исходной точки I к окончанию поддерживающей терапии.

Подгрупповые анализы для сравнения общих оценок по MADRS проводились в следующих категориях:

- по полу (женщины по сравнению с мужчинами);
- по возрасту (<55 по сравнению с ≥55 лет);
- по тяжести симптомов тревоги в исходной точке I (общий балл по HAM-A <20 по сравнению с ≥20);
- по тяжести симптомов депрессии в исходной точке I (общий балл по MADRS <30 по сравнению с ≥30);

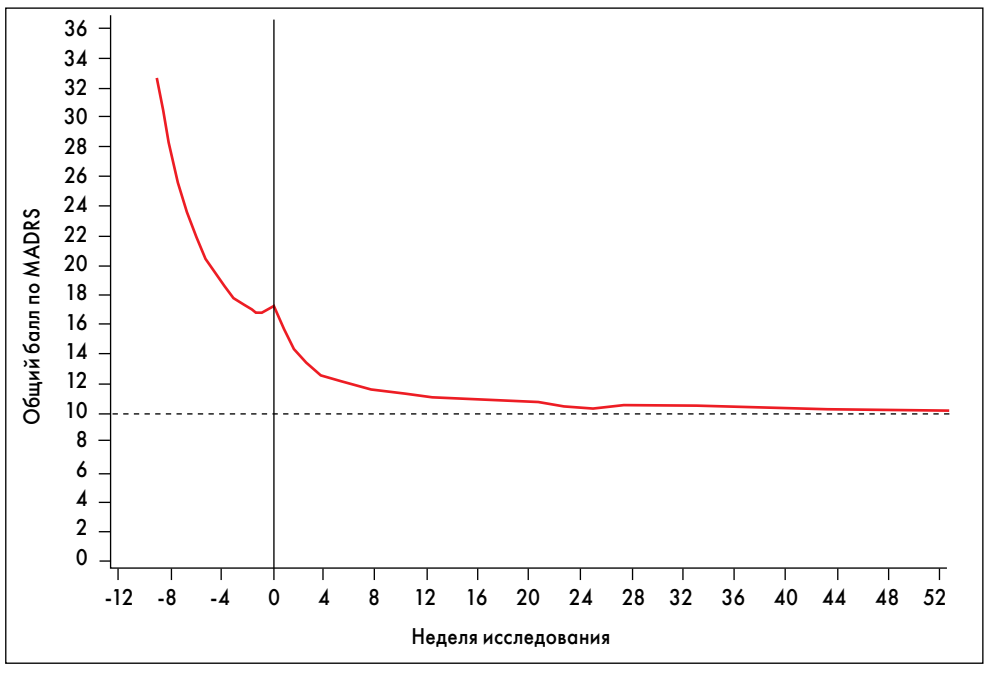


Рис. Средние общие оценки по MADRS в ходе продленной до 52 нед открытой терапии вортиоксетином после завершения 6-8 нед рандомизированной краткосрочной терапии (n=1230) (адаптировано по E. Vieta et al. European Neuropsychopharmacol. 2017; 27: 877-884)

Примечания. Вертикальная линия обозначает исходную точку II – старт терапии в продленных исследованиях; горизонтальная пунктирная линия – пороговый уровень оценки по MADRS, соответствующий достижению ремиссии.

Таблица. **Средние оценки по конечным точкам эффективности в общей популяции пациентов, которые принимали вортиоксетин в дозах 5-20 мг/сут в ходе краткосрочных исследований, вводных стартовых исследований с фиксированной дозой и 52-недельных продленных исследований с гибким дозированием (адаптировано по E. Vieta et al. European Neuropsychopharmacol. 2017; 27: 877-884)**

	Исходная точка I (начало активной терапии в стартовых исследованиях)	Исходная точка II (начало активной терапии в продленных исследованиях)	На 52-й неделе (анализ наблюдавшихся случаев)	На 52-й неделе (LOCF)
Общий балл по MADRS	32,2±4,2	17,1±10,2	7,6±8,2	10,3±9,9
Общий балл по HAM-A	20,1±6,2	11,3±6,9	6,0±6,0	7,5±6,7
Оценка по CGI-S	4,67±0,67	3,11±1,20	1,94±1,08	2,27±1,26

Примечание. LOCF – метод переноса данных последнего наблюдения вперед.

• по статусу терапевтического ответа после острой фазы терапии (<50% по сравнению с улучшением на ≥50% общих оценок по MADRS от исходной точки I к окончанию стартового исследования);

• по длительности текущего БДЭ к моменту исходной точки I (<6 по сравнению с ≥6 мес), а также по количеству перенесенных БДЭ к моменту исходной точки I (<3 по сравнению с ≥3).

В анализы включали всех пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу вортиоксетина в ходе исследования продленной терапии после завершения участия в стартовом исследовании и для которых была доступна хотя бы одна валидная оценка общего балла по шкале MADRS после исходной точки II. Описательная статистика представлена для оценок по MADRS, HAM-A и CGI-S, для терапевтического ответа и ремиссии по критериям MADRS, а также для безопасности и переносимости. Актуальные средние значения для всех непрерывных переменных в конце 52-й недели лечения получены по-средством методов анализа наблюдавшихся случаев и переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF). В данном апостериорном анализе обобщенные данные анализировали как общую группу вортиоксетина без разделения по дозам, поскольку дизайн исследований предусматривал гибкое дозирование.

Результаты

После исключения из 2592 пациентов (общее число в пяти исследованиях продленной терапии) тех, кто ранее принимал плацебо (n=700), дулоксетин (n=326), венлафаксин (n=24) или вортиоксетин в субтерапевтических дозах (1 и 2,5 мг/сут; n=311), остался 1231 пациент, ранее принимавший вортиоксетин в дозе 5-20 мг/сут. Это соответствует 888,8 пациенто-года терапии вортиоксетином с медианой длительности 51,7 нед. Из 1231 включенного пациента 1230 были включены в анализы эффективности, 706 (57%) завершили 52-недельный протокол исследований продленной терапии, 525 (43%) выбыли досрочно.

Безопасность и переносимость. Из 1230 пациентов, включенных в данный анализ, 96 выбыли из-за побочных эффектов в ходе 52-недельных исследований продленной терапии. Побочными эффектами, связанными с лечением, которые наиболее часто приводили к ее отмене, были тошнота (n=18; 1,5%) и рвота (n=9; 0,7%). Частота выбывания в связи с побочными эффектами была дозозависимой: 0,9% пациентов, принимавших вортиоксетин в дозе 5-10 мг/сут, и 2,0% участников группы с дозировкой 15-20 мг/сут прекратили лечение в связи с тошнотой; 0,3 и 1,1% пациентов соответственно прекратили лечение из-за рвоты. Всего 204 (16,6%) пациента жаловались на тошноту в ходе исследований продленной терапии; ее встречаемость составила 13,3% в группе с дозировкой 5-10 мг/сут и 24,2% в группе с дозировкой 15-20 мг/сут. В большинстве (96%) случаев тошнота была легкой или умеренной степени тяжести. Из 204 пациентов, которые испытывали тошноту в ходе исследований продленной терапии, 96 также жаловались на нее во время участия в стартовых исследованиях; у большинства из них (79%) тяжесть тошноты была такой же или меньшей, чем в стартовых исследованиях.

Эффективность. Поддерживающая терапия вортиоксетином ассоциировалась с продолжающимся улучшением симптомов депрессии в соответствии с общими оценками по шкале MADRS (рис., табл.). Наиболее выраженное улучшение наблюдалось в первые 4 нед исследований продленной терапии. Симптомы тревоги, оцениваемые по шкале HAM-A, и общее клиническое впечатление о тяжести заболевания, оцениваемое по CGI-S, также улучшились в результате длительной поддерживающей терапии (табл.).

Доля пациентов, которые ответили на терапию по критериям шкалы MADRS, выросла с 47,8% (588/1230) в исходной точке II до 85,8% (606/706) на 52-й неделе (по данным анализа наблюдавшихся случаев). Всего 310 пациентов, ответивших на терапию, выбыли досрочно из исследований продленной терапии; таким образом, уровень терапевтического ответа составил 75,4% (n=916/1215 по данным анализа LOCF). Процент пациентов, которые достигли ремиссии, вырос с 29,6% (364/1230) в исходной точке II до 71,7% (506/706) на 52-й неделе (по данным анализа наблюдавшихся случаев). За вычетом 232 пациентов, которые вошли в ремиссию, но досрочно выбыли из исследования, уровень достижения ремиссии составил 60,7% (n=738/1215 по данным анализа LOCF). Из 364 пациентов, которые находились в ремиссии в исходной точке II, 66 (18,1%) утратили ремиссию (общая оценка по MADRS >15), а у 29 (8,0%) был зафиксирован рецидив (общая оценка по MADRS ≥22) в ходе долгосрочной терапии.

Во всех выделенных подгруппах наблюдалось продолжающееся улучшение симптомов депрессии в соответствии с общими оценками по шкале MADRS в ходе поддерживающей терапии вортиоксетином в дозах 5-20 мг/сут. Ни пол, ни возраст не влияли на клинические исходы; не отмечено различий между средними общими оценками по MADRS у мужчин (n=384) и женщин (n=846) ни в одной из точек в ходе длительной терапии вортиоксетином (по данным LOCF), как и у пациентов моложе 55 лет (n=948) и ≥55 лет (n=282) (по данным LOCF).

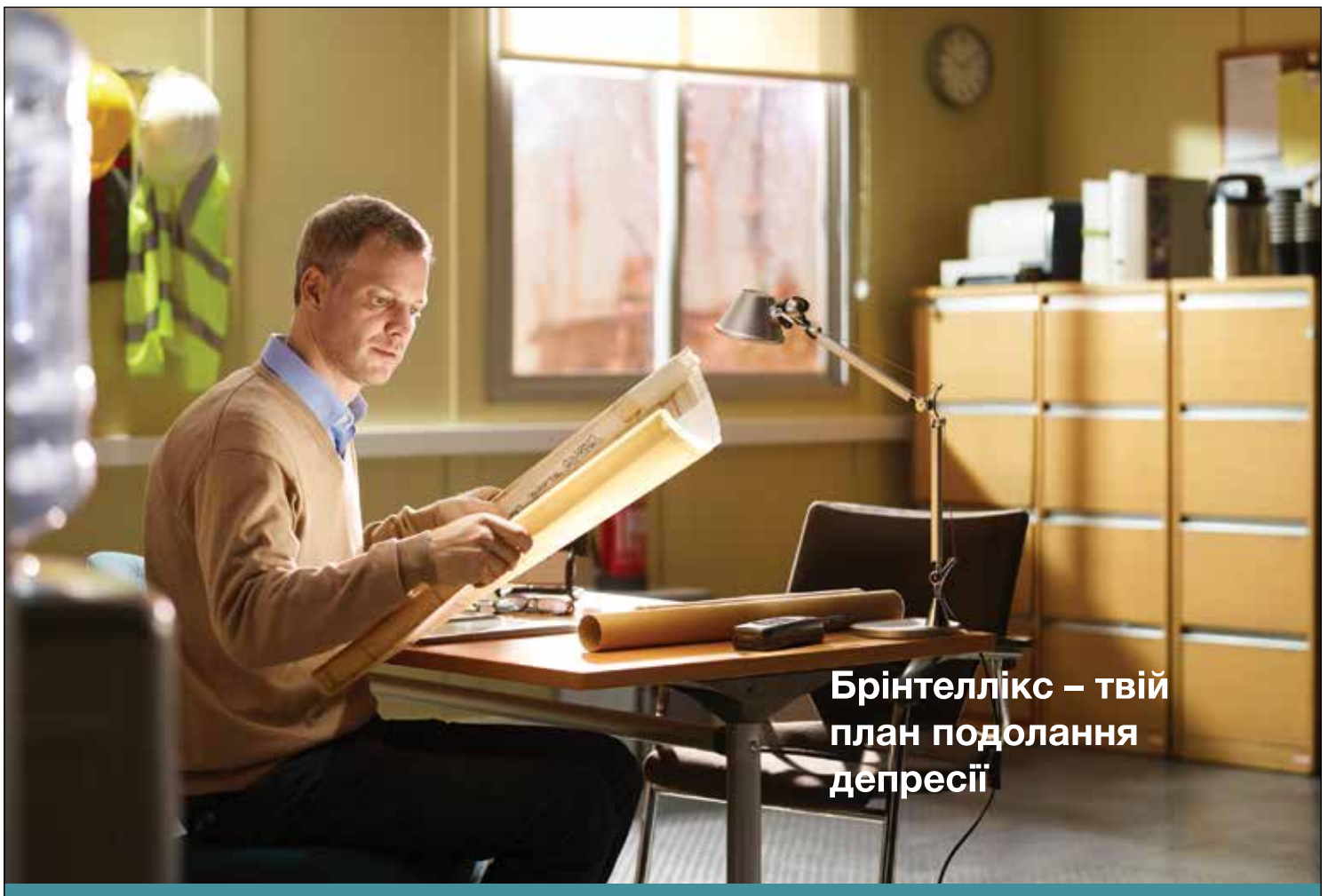
Средние общие оценки по MADRS на 52-й неделе были схожими в подгруппах пациентов, которые в исходной точке I имели оценки по HAM-A <20 (n=613) или ≥20 (n=617). У пациентов со средним общим баллом по HAM-A <20 в исходной точке I средняя общая оценка по MADRS улучшилась на 6,8 балла за 52 нед участия в исследовании продленной терапии (по данным анализа LOCF). У пациентов со средним общим баллом по HAM-A ≥20 в исходной точке I было достигнуто улучшение на 7,0 балла по MADRS в результате длительной терапии вортиоксетином.

У пациентов, у которых в исходной точке I отмечалась умеренная депрессия (средний общий балл по MADRS <30, n=353), средний общий балл по MADRS улучшился на 5,4 в результате длительной терапии вортиоксетином. У пациентов с исходно тяжелой депрессией (средний общий балл по MADRS ≥30, n=877) средний общий балл по MADRS в результате продленной терапии улучшился на 7,4 (по данным анализа LOCF).

Продленная терапия вортиоксетином поддерживала результаты, достигнутые в острую фазу терапии, у пациентов, ответивших на лечение (n=643): средний общий балл по MADRS улучшился на 3,3. Улучшение было более выраженным у больных, которые не ответили на краткосрочную терапию вортиоксетином (n=606). В этой подгруппе средний общий балл по MADRS улучшился на 10,5 (по данным анализа LOCF).

Вортиоксетин улучшал симптомы депрессии в ходе длительной терапии независимо

Продолжение на стр. 34.



Брінтеллікс

поліпшує **настрій**, **концентрацію** і вмотивованість, допомагає **справлятися** з викликами повсякденного життя[1-3]

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ*

Торгова назва: Брінтеллікс. Реєстраційне посвідчення № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 29.12.2014 № 1019), діє до 29.12.2019. Діюча речовина: вортіоксетин. 1 вкрита плівковою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортіоксетину. Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A X26. Фармакологічні властивості. Механізм дії вортіоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Вортіоксетин є антагоністом 5-НТ3, 5-НТ7 і 5-НТ1D рецепторів, частковим агоністом 5-НТ1B рецепторів, агоністом 5-НТ1A рецепторів та інгібітором 5-НТ транспортера, викликає модуляцію нейротрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У діапазоні доз вортіоксетину від 5 до 20 мг на добу ефективність і переносимість у літніх людей відповідала результатам досліджень у дорослого населення. Антидепресантна ефективність була продемонстрована у хворих з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і у депресивних пацієнтів з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A). У порівняльному дослідженні гнучких доз у пацієнтів з депресією після неадекватної відповіді на лікування існуючого епізоду СВЗС/СВЗН вортіоксетин у добовій дозі 10-20 мг був статистично значно ефективнішим ніж агомелатин у добовій дозі 25-50 мг (за MADRS). У дослідженнях впливу на когнітивні процеси виявилося, що ефект вортіоксетину головним чином обумовлений прямим впливом на когнітивну функцію, аніж непрямим впливом через поліпшення симптомів депресії. Вортіоксетин не проявляв будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність становить 75 %. Середній період напіввиведення – 66 годин. Стійка концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 тижні. Показання. Лікування великого депресивного розладу у дорослих. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої складової препарату. Одночасне застосування з неселективними інгібіторами моноамінооксидази (МАО) або селективними інгібіторами МАО-А. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг один раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшити максимально до 20 мг на добу або знизити мінімально до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжувати лікування принаймні 6 місяців для зміцнення антидепресивного ефекту. Лікування Брінтеллікс можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози. Корекція дози для пацієнтів літнього віку виключно на основі віку не потрібна. Застосування дітям не рекомендується. Особливості застосування. Пацієнтів та їх опікунів слід попередити про необхідність моніторингу клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негайно, якщо наявні ці симптоми. Судоми є потенційним ризиком при застосуванні антидепресантів. Слід уважно контролювати прояви симптомів серотонінового синдрому або нейролептичного злоякісного синдрому. Брінтеллікс слід призначати з обережністю пацієнтам з анамнезом манії/гіпоманії і припинити застосування, якщо набуває розвитку маніакальна фаза. Як і при застосуванні будь-якого антидепресанту серотонінергічної дії, можливі аномальні крововиливи та кровотечі. Пацієнтам із гіпонатріємією доцільно припинити застосування Брінтеллікс і розпочати відповідне медичне втручання. Пацієнтам з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю слід проявляти обережність. Не слід застосовувати під час вагітності. Побічні реакції. Дуже часті: нудота. Часті: зниження апетиту; патологічні сновидіння; запаморочення; діарея, запор, блювання; свербіж генералізований. Нечасті: бруксизм; рум'янець; пітливість у нічний час. Побічні реакції були звичайно легкими або помірними, спостерігалися протягом перших двох тижнів лікування, як правило, були минущими та зазвичай не призводили до припинення терапії. Упаковка. 14 таблеток у блістері, 2 блістери у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Х. Лундбек А/С, Оттіліавей 9, 2500 Валбі, Данія. Дата останнього перегляду: 29.12.2014.

*докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

1. Florea I., Loft H. Brain Behav. Volume 7(3); 2017 Mar.
2. Mahableshwarkar A. R. et al. Neuropsychopharmacol 2015; 40(8): 2025–2037.
3. Brintellix Summary of Product Characteristics, 2017.

UA-BRIN-0017

Лундбек Експорт А/С
площа Спортивна, 1а, Київ 01601
тел. 044-490-29-10
e-mail: ENA@lundbeck.com
brintellix.com.ua

Брінтеллікс
вортіоксетин
Подбайте про щось *більше, ніж лише про настрій*

Поддерживающая терапия вортиоксетином в течение года при большом депрессивном расстройстве: эффективность и переносимость по данным анализа пяти исследований

Продолжение. Начало на стр. 32.

от длительности текущего БДЭ на момент исходной точки I или количества перенесенных ранее БДЭ. На 52-й неделе средняя общая оценка по MADRS у пациентов, у которых текущий БДЭ длился <6 мес (n=660), улучшилась на 6,3 балла, а у больных с длительностью текущего БДЭ ≥6 мес (n=568) – на 7,6 балла (по данным анализа LOCF). Не наблюдалось различий между пациентами, которые перенесли <3 БДЭ (n=722) и ≥3 БДЭ (n=508): улучшение по MADRS в ходе длительной терапии вортиоксетином составило 7,1 и 6,5 балла соответственно (по данным анализа LOCF).

Обсуждение

Анализируя результаты, авторы исследования ставят на первое место данные о переносимости вортиоксетина, так как переносимость важна для поддержания приверженности пациентов к длительному лечению антидепрессантами. Данные этого апостериорного анализа долгосрочной терапии в отношении переносимости вортиоксетина авторы сопоставляют с ранее опубликованными данными D.S. Baldwin и соавт. (2016). Они обращают внимание на то, что в предыдущем анализе популяция больных была более разнородной: в него включали и тех пациентов, которых переводили на вортиоксетин для участия в исследованиях продленной терапии после того, как они принимали плацебо, дулоксетин или венлафаксин в рамках исследований краткосрочного лечения. Интересно отметить, что частота некоторых побочных эффектов, связанных с терапией, встречавшихся в ≥5% случаев у участников краткосрочных исследований (таких как сухость во рту, головокружение и инсомния), не достигла 5% порога в ходе 52-недельных исследований, хотя частота этих побочных эффектов в стартовых исследованиях была сопоставима с уровнем в группах плацебо (D.S. Baldwin et al., 2016).

В данном анализе частота случаев тошноты была дозозависимой, но этот побочный эффект редко приводил к преждевременной отмене в ходе поддерживающего лечения. В работе D.S. Baldwin и соавт. дополнительно анализировались долгосрочные данные о безопасности без учета данных за первые 8 нед открытых исследований. В результате этого анализа не было обнаружено каких-либо новых побочных эффектов за период продленной терапии вортиоксетином по сравнению с краткосрочной терапией. Кроме того, анализ показал, что побочные эффекты возникали менее чем у 10% пациентов после исключения данных о первых 8 нед и что большинство побочных эффектов, возникавших в ходе продленной терапии, были транзиторными (D.S. Baldwin et al., 2016).

Частота отмены препарата из-за любых побочных эффектов в ходе продленной терапии была низкой (7,8%), случаев сексуальной дисфункции не наблюдалось. Общая частота прекращения лечения (43%) не была неожиданной для открытого испытания продолжительностью 1 год. Для сравнения: по данным исследований сопоставимой длительности, уровни отмены составляли 26% для эсциталопрама (A. Wade et al., 2006), 59% для вилазодона (D.S. Robinson et al., 2011) и 59% для дулоксетина (D.L. Dunner et al., 2008). В целом результаты анализа E. Vieta и соавт. подтвердили хорошую долгосрочную переносимость вортиоксетина.

Данный апостериорный анализ также обнаружил, что продолжение лечения вортиоксетином способствует поддержанию результата, достигнутого во время краткосрочной терапии, или обеспечивает дальнейшее улучшение симптомов депрессии и тревоги. Средние общие оценки по MADRS, HAM-A и CGI-S улучшились за 52 нед терапии вортиоксетином в дозах 5-20 мг/сут в общей популяции исследования, причем возраст и пол не влияли на эффективность. Более того, участники с высоким риском рецидива (оценка по MADRS >30, по HAM-A ≥20, длительность текущего БДЭ ≥6 мес в исходной точке I и/или ≥3 перенесенных БДЭ в анамнезе) отвечали на поддерживающее лечение вортиоксетином так же хорошо, как и пациенты с низким риском. Улучшение по выбранным критериям отмечалось как у пациентов, ответивших на краткосрочную терапию вортиоксетином (по шкале MADRS), так и у не достигших лечебного эффекта. Доля больных, у которых была достигнута ремиссия или ответивших на лечение, также увеличилась в ходе долгосрочной терапии вортиоксетином. Среди пациентов, которые вошли в ремиссию при краткосрочной терапии, только у 8% произошел рецидив в ходе поддерживающей фазы лечения. По данным 24-недельного исследования профилактики рецидивирования, среди больных, которые вошли в ремиссию в фазе краткосрочной терапии (n=396), рецидив наступил у 13% рандомизированных к продолжению приема вортиоксетина (5 или 10 мг/сут) и у 26% рандомизированных к приему плацебо (J.P. Boulenger et al., 2012).

Важным отличием работы E. Vieta и соавт. от упомянутого исследования профилактики рецидивирования было то, что в данном анализе дозу вортиоксетина разрешалось повышать до 20 мг/сут, тогда как в исследовании J.P. Boulenger и соавт. максимальная доза составляла 10 мг/сут. Это указывает на то, что и в поддерживающую фазу после достижения ремиссии может понадобиться коррекция дозы. В целом анализ эффективности показал, что длительная терапия БДР вортиоксетином приносит пользу пациентам, которые начали принимать этот препарат в краткосрочной фазе лечения.

Выводы

Ценность данного апостериорного анализа заключается в получении данных о профиле ответа на вортиоксетин в терапевтических дозах у пациентов с БДР, которых продолжали лечить до 60 нед. Показано, что длительная терапия вортиоксетином в дозах до 20 мг/сут способствует поддержанию результата, достигнутого в фазу краткосрочного лечения, и приводит к дальнейшему его улучшению. Этот эффект стабилен и не зависит от пола, возраста, исходной тяжести симптомов депрессии и тревоги, числа ранее перенесенных БДЭ или длительности текущего эпизода. Кроме того, пациенты хорошо переносили длительную терапию вортиоксетином.

По материалам Vieta E., Loft H., Florea I. Effectiveness of long-term vortioxetine treatment of patients with major depressive disorder. European Neuropsychopharmacol. 2017; 27: 877-884.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

АНОНС

Назустріч знаменній події

17-19 квітня 2019 р. відбудеться X Ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». Організовують захід НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика, компанія LMT. Захід проводиться за підтримки Президента України, КМУ, МОЗ, Київської міської державної адміністрації та під патронатом Комітету з питань охорони здоров'я ВР.

Результати 9 років роботи Форуму вражають. Його відвідало більше 100 тис. фахівців з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад 700 конференцій, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися більше 5 тис. поважних спікерів.

На 3 дні Міжнародний виставковий центр, де проходитиме Форум, перетвориться на епіцентр подій. У рамках заходу відбудуться: Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO, де буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній; Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO, на якій презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби; VIII Міжнародний медичний конгрес, під час якого обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування; MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм (освітні школи й майстер-класи, що передбачають тестування обладнання й консультації).

Паралельно з Форумом відбуватимуться 2 профільні заходи: на міжнародному форумі «Менеджмент в охороні здоров'я» представники органів влади, керівники державних та приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники та представники бізнесу, міжнародні експерти обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. На VIII Міжнародній виставці медичного і оздоровчого туризму SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo будуть представлені національні експозиції, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, Румунії та багатьох інших країн.

З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98; e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18; e-mail: marketing@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

Молодь і психічне здоров'я у світі, що змінюється

Щорічно 10 жовтня за ініціативи Всесвітньої федерації психічного здоров'я та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) відзначається День психічного здоров'я. Головна мета цього заходу – підвищити рівень громадської освіти в зазначеній сфері, а також популяризація профілактики психічних розладів, зниження стигматизації, сприяння організації належного лікування та догляду людей, які страждають на розлади психіки та поведінки. Цьогоріч тема дня – молодь і психічне здоров'я у світі, що змінюється.

Сучасна молодь стикається з постійними стресами та проблемами, що відбуваються як у їхньому власному житті, так і в навколишньому світі. Наше життя наразі переповнене стресовими ситуаціями, на які не реагувати буває просто неможливо.

Згідно з даними ВООЗ, половина всіх психічних захворювань фіксується у віці до 14 років. Але в багатьох випадках вони вчасно не діагностуються, тому й не лікуються, що призводить, на жаль, до невтішних наслідків. Наприклад, у багатьох країнах світу зловживання алкоголем та наркотичними речовинами серед осіб молодого віку загрозливо позначається на їхньому як фізичному здоров'ї, так і соціальному становищі загалом, перетворюючись у такий спосіб на вагому проблему, яку непросто розв'язати. Адже цей чинник може сприяти ризикованим формам поведінки індивідуума (зокрема, небезпечний секс, екстремальне керування автотранспортними засобами або вчинення різних видів правопорушень, навіть кримінального характеру).

Крім вирішення питань щодо самореалізації та самоідентифікації чи наявності певного психічного розладу та боротьби з ним, молоді люди потерпають і від сильного впливу таких чинників, як: залякування, самогубство, наслідки травми, дискримінація гендерної ідентичності; фізичне та психоемоційне насильство з боку однолітків і батьків.

Підлітки, котрі виростають в умовах додаткових стресів, як правило, решту свого життя мають проблеми з психічним здоров'ям. Незважаючи на багато очевидних переваг онлайнових технологій, сьогодні ці засоби теж створюють потужну інформаційну лавину, що занурює свідомість молодого покоління у всесвітній віртуальний смітник, породжуючи в такий спосіб невизначеність і розгубленість для незрілої й такої вразливої психіки.

Як свідчать статистичні дані, 92% підлітків віком 13-17 років щодня відвідують Інтернет. Нині серед молоді мають великий попит соціальні мережі, де, попри спілкування та розваги, вони часто стають об'єктами залякування чи шантажу. Це явище називають кібернетизмом. Воно проявляється в загрозливих або навіть агресивних електронних листах, текстах чи повідомленнях в Інтернеті, особистих світлинах, опублікованих у мережі, задля того, щоб перетворити таку особу на об'єкт для кіберзнущань. За результатами наукових досліджень, сьогодні одна з п'яти дівчат підпадає під залякування через Інтернет, а один із десяти хлопчиків стає об'єктом кіберцькування. Насильство та залякування – одні з найваго-міших негативних чинників як серед молоді, так і осіб зрілого віку. Зазвичай такі дії виходять далеко за межі культури, релігії й економічного становища суспільства. Сьогодні це глобальна проблема, яка не лише чинить вплив на самооцінку людини, але й завдає істотної шкоди її фізичному та психічному здоров'ю.

2016 року ЮНІСЕФ U-Report/SRSG-VAC (інтерактивний інструмент роботи з великою когортою молодих людей) проводив опитування громадської думки серед підлітків і молоді стосовно досвіду залякування в засобах спілкування – SMS-повідомлення, Facebook Messenger і Twitter. Так, серед 100 тис. осіб у 18 країнах 25% стали об'єктами знущання через їхній фізичний вигляд, 25% – через їхню стать або сексуальну орієнтацію, ще 25% – через їхню етнічну чи національну приналежність. До того ж приголомшлива статистика свідчить про те, що кожні 10 хв у світі внаслідок насильства помирає одна дівчина-підліток (дані Об'єднаного народного дитячого фонду), а один із п'яти молодих людей страждає на психічні захворювання (20% нашого населення). Це при тому, що лише близько 4% загального бюджету галузі охорони здоров'я витрачається на організацію охорони психічного здоров'я.

При перегляді стрічки соціальних мереж і новин засобів масової інформації впадає в очі те, що нестабільність, насильство та тероризм перетворюються на повсякденність, переобтяжену негативними подіями. Така реальність потребує від громадськості особливої уваги, а також глибокого усвідомлення та розуміння сутності цих явищ. У пригоді за цих умов можуть стати нові програми та керівні засади щодо того, як ми можемо захистити та розширити можливості нового покоління задля сприяння продуктивному та стабільному майбутньому.

У гонитві за «ідеальною фігурою» та наслідуванні способу життя світських левиць і зірок модної індустрії набирає обертів ще одна медична проблема – розлади харчової поведінки, а саме: булімія, анорексія та компульсивне переїдання. Ці чинники є реальною загрозою життю молодого покоління, оскільки для них притаманний дуже високий рівень смертності з-поміж усіх психічних захворювань. Сьогодні що 62 хв щонайменше одна особа вмирає через наслідки розладів харчової поведінки (Eating Disorders Coalition, 2016).

Другою за значущістю причиною смертності серед людей віком 15-29 років є самогубство. Щороку близько 800 тис. осіб ідуть із життя саме через суїцидальні дії. Як свідчить статистика, серед 100 молодих людей віком від 12 до 24 років 51% задумувалися про самогубство, а 30% – хоча б раз намагалися заподіяти собі шкоди (Borschmann et al.). Найлетальніші способи самогубства – постріл у себе із вогнепальної зброї чи повішення. Хоча конфлікти, катастрофи, насильство, зловживання наркотичними речовинами, відчуття ізоляції теж часто пов'язані із суїцидальною поведінкою.

Сьогодні самогубство – поширене явище серед уразливих груп, які зазнають дискримінації (біженці та мігранти, корінні народи, лезбійки, геї, бісексуали, транссексуали та інтерсексуали). Понад 78% глобальних суїцидів відбуваються в країнах із низьким та середнім рівнями доходів. Запідозрити наявність суїцидальних тенденцій і вчасно запропонувати відповідну кваліфіковану допомогу фахівця можливо за такими основними ознаками:

- фрази чи думки вголос про бажання померти або вбити себе;
- розмови про відчуття внутрішньої порожнечі та безнадійності або відсутності причин для подальшого життя;
- створення плану чи пошук способу заподіяти собі шкоди (пошук, купівля непризначених медикаментозних засобів – найчастіше гіпотензивних препаратів – або вогнепальної зброї);
- розмови про відчуття провини чи сорому, нестерпний біль (емоційний або фізичний);
- розмови про власну безнадійність, втрату надії на щастя, успіх (ніби «тягар для інших»);
- зловживання алкоголем або наркотичними речовинами;
- розмови про жагу до помсти шляхом заподіяння собі смерті;
- коливання настрою, висловлювання роздумів стосовно сенсу життя та власної нікчемності;
- нестримна жага до екстремальних захоплень;
- розірвання стосунків із друзями та рідними.

Основні чинники ризику суїциду: депресія та інші психічні розлади, хронічний біль, попередня спроба самогубства, сімейна історія психічного розладу чи зловживання психоактивними речовинами, випадки самогубства в родині, насильство в сімейному колі, зокрема фізичне або сексуальне, нещодавнє звільнення з в'язниці.

У багатьох людей можуть бути наявні деякі з цих чинників ризику, однак вони не обов'язково мають учинити самогубство. Важливо зазначити, що суїцидальні дії не є нормальною реакцією на стрес. Думки про суїцид або навіть дії свідчать про надзвичайний стрес, який потребує невідкладної допомоги з боку рідних і друзів, консультації кваліфікованого фахівця й обов'язкових терапевтичних інтервенцій (NIMH).

Для запобігання самогубствам фахівці розробили цілу низку заходів, які мають бути поширені серед населення (WMHD, 2018). Зокрема, до них належить:

1) зменшення вільного доступу до засобів самогубства (наприклад, пестициди, вогнепальна зброя, медикаментозні препарати);

2) поширення інформації щодо гарячих ліній психологічної допомоги у кризових станах для всіх категорій населення;

3) запровадження належної алкогольної політики, щоб мати змогу зменшити шкідливе вживання алкоголю;

4) рання ідентифікація, лікування та догляд за людьми з розладами психічного та психологічного характеру, хронічним болем і гострими емоційними стражданнями;

5) навчання неспеціалізованих медичних працівників методам оцінювання та керування суїцидальною поведінкою;

6) догляд осіб, які намагалися вчинити самогубство, й надання їм відповідної підтримки з боку громадськості.

Так, однією з пріоритетних платформ у Програмі дій щодо покращення психічного здоров'я у ВООЗ (mhGAP), розпочатої 2008 року, є самогубство. Вона передбачає технічні настанови щодо підвищення рівня надання послуг і належного догляду осіб із психічними, неврологічними захворюваннями та розладами споживання наркотичних речовин. Серед головних її завдань – скорочення до 2020 року рівня самогубства щонайменше на 10% (NIMH).

Юність – це екстремальний період у житті кожної людини, період стресів і адаптації до всіх змін як у фізичному, так і соціальному розумінні. Фізіологічні зміни, гормональні коливання, поступове завоювання авторитету серед однолітків, вплив вулиці, непорозуміння з батьками, відповідальність у школі та в інших сферах теж часто призводять до дистресу. На жаль, діагностування психологічних проблем і відповідна медична допомога нерідко надається вже із запізненням. Учені дослідили, що майже половина всіх психічних розладів виникають в осіб віком до 14 років і близько 75% – до 24 років (WMHD, 2018).

Депресія, біполярний афективний розлад і шизофренія – найпоширеніші психічні розлади серед молоді. Несвоєчасна кваліфікована допомога лікаря-психіатра не може гарантувати довготривалу ремісію та повну соціальну адаптацію хворого. Підліткова депресія – це набагато більше, ніж просто відчуття тимчасового смутку. Це серйозний і виснажливий розлад настрою, який може змінити спосіб життя, звички та когнітивні функції. У пригніченому стані людина відчуває себе безнадійною та безпорадною, позбавленою життєвої енергії та ресурсів.

Батьки, вчителі й вихователі мають бути вкрай уважними та якомога швидше звертатися за фаховою допомогою до консультанта, якщо помітять хоча б два симптоми з основних чотирьох:

1) роздратування чи гнівний настрій, дратівливість, а не смуток (часто домінуючий настрій у депресивних підлітків, вони можуть бути злими, ворожими, розчарованими або схильними до серйозних спалахів агресії);

2) головний біль або біль у животі чи грудях, найчастіше невстановленої етіології, до того ж медичний огляд здебільшого не виявляє фізичної причини його виникнення;

3) відчуття нікчемності (підліток стає надзвичайно вразливим до критики), відмови та провалу;

4) схильність до розірвання дружніх стосунків, ізоляції, відмови спілкуватися з батьками, втеч із дому, вуличного бродяжництва та вживання психоактивних речовин.

Біполярний афективний розлад (раніше маніакально-депресивний психоз) теж може маніфестувати в досить молодому віці (20-30 років). Розлад проявляється афективними станами: маніакальними (гіпоманіакальними) й депресивними, а також змішаними типами, в разі розвитку яких спостерігають ознаки депресії та манії, що розділені «світлими періодами». Людині з біполярним розладом можуть бути притаманні маніакальний, депресивний або «змішані» епізоди. Останній має симптоми як манії, так і депресії. Для зазначеного психічного розладу характерна сезонність виникнення – частіше навесні чи восени, кількість фаз у різних хворих значно різниться, їх тривалість може сягати від 3 до 6 міс.

Раннє й ефективне медикаментозне втручання дає змогу мінімізувати віддалені наслідки психічного розладу. Нерозпізнані психопатологічні порушення в дитячому та підлітковому віці безпосередньо чинять вплив на подальший процес дорослішання дитини, її становлення як особистості, характер взаємовідносин з оточуючим світом і адаптацію до нього (NIMH).

Для вдосконалення охорони психічного здоров'я світові експерти рекомендують якомога ширше популяризувати інформацію щодо основних проявів психічних розладів задля профілактики психічних проблем і запобігання їм у молоді, організації своєчасних інтервенцій, а також належного догляду та створення програм реабілітації. Наразі створено комплексну програму з навчання психічного здоров'я для вихователів, вчителів і батьків (School Mental Health Resource and Training Center Mental Health Association in NYS, Inc. www.mhanys.org). Її основні напрями охоплюють:

1. Концепцію благополуччя, котра має на увазі особисту відповідальність за власне психічне здоров'я.

2. Поширення інформації стосовно основних чинників, що призводять до психічних розладів, і заходи щодо запобігання їм.

3. Упровадження настанов щодо обізнаності й управління кризовими явищами психічного здоров'я, таких як ризик самогубства та самоушкодження.

4. Поширення інформації стосовно прямої залежності між уживанням психоактивних речовин і відповідними негативними наслідками.

5. Втілення заходів для зниження рівня стигми та дискримінації людей із вадами психічного здоров'я.

6. Розповсюдження пам'ятки із зазначенням відповідних фахівців, центрів психологічного обслуговування, психіатричних лікарень, гарячих ліній для організації належної медичної та соціальні підтримки.

Тобто профілактика має починатися з платформи обізнаності та розуміння ранніх ознак і відповідних симптомів психічних захворювань. Адже надання доступної інформації та фахових послуг є ключовими чинниками у створенні здорового майбутнього для покоління, що підростає. Звісно, неабияку роль у цій діяльності відіграють інвестиції уряду із залученням соціального, охоронно-оздоровчого й освітнього секторів для втілення всебічних комплексних заходів, що ґрунтуються на чіткій доказовій базі з охорони психічного здоров'я населення.

Ці інвестиції мають бути прив'язані до програм із підвищення поінформованості підлітків і молодих людей щодо способів підтримки психічного здоров'я, а також навчання молоді, батьків і вчителів, яку підтримку вони можуть надавати своїм друзям, дітям та учням.

За матеріалами www.w.fmh.globa.imt

Підготувала ***Олеся Мороз***

J. Radua[1-3], V. RameUa-Cravaro[1, 4], J.P.A. Ioannidis[5-8], A. Reichenberg[9-12], N. Phiphopthatsanee[1], T. Amir[1], H.Y. Thoo[1], D. Oliver[1], C. Davies[1], C. Morgan[9, 13], P. McGuire[9, 13], R.M. Murray[9, 13], P. Fusar-Poli1[13, 14]

Что вызывает психоз? Общий обзор протективных факторов и факторов риска

Психотические расстройства, такие как шизофрения, относятся к числу ведущих причин инвалидности в мире [1]. Среднее значение заболеваемости составляет 31,7 на 100 тыс. человеко-лет в Англии [2] и 1,1% у населения США за 12-месячный период наблюдения [3]. Несмотря на многолетние исследования, этиология этих расстройств остается неопределенной [4].

Модель, получившая наибольшую эмпирическую поддержку, предполагает, что этиология психотических расстройств, например шизофрении, включает как прямые генетические и внешние факторы риска, так и их взаимодействие [5, 6]. В действительности, некоторые из факторов риска, которые связывали с психотическими расстройствами, такие как семейный анамнез психических заболеваний, включают как генетический, так и средовой компоненты, и, следовательно, различие между генетическими и внешними факторами риска может быть сомнительным.

По вышеупомянутой причине в этом исследовании мы приняли прагматичный подход и использовали термин «не только генетические факторы» для определения социально-демографических, родственных, перинатальных, более поздних и предшествующих факторов [7-9], которые могут повышать (факторы риска) или снижать (защитные, протективные факторы) вероятность развития психотических расстройств. Клиническая важность исследования этих факторов определяется тремя позициями. Во-первых, потенциально их можно использовать для прогнозирования психоза у населения, подверженного риску развития расстройства [10, 11]. Во-вторых, некоторые, хотя и не все, из этих факторов потенциально являются модифицируемыми посредством проведения профилактических мероприятий [4]. В-третьих, они могли бы стать информационным ресурсом для компаний, деятельность которых направлена на повышение уровня осведомленности населения о факторах риска развития психоза и пропаганду психического здоровья.

Опубликованы многочисленные исследования, изучающие связь между потенциальным риском или защитными факторами и психотическими расстройствами. Значимость источников литературы в этой области является оправданной, видимо, из-за социальной необходимости понять и разобраться в причинах данных расстройств. Однако на сегодняшний день нет убедительных доказательств по всем этим факторам в отношении как самой связи, так и ее направления (т.е. риска или защиты), поскольку опубликованные данные часто являются противоречивыми.

Кроме того, на часть этих результатов, как было установлено, повлияли некоторые систематические ошибки измерения [12, 13]. Это особенно актуально для данной области исследований, поскольку экспериментальная поддержка этиологии (в отношении случайного распределения вышеупомянутых факторов) [13] определенно недостаточна, и большинство доказательств основано только на обсервационных исследованиях. Кроме того, согласно ранее опубликованным данным, не было выявлено четких доказательств в иерархии этих факторов, что делает общую интерпретацию результатов особенно сложной. Фактически до недавнего времени не было никаких строгих критериев оценки, с помощью которых можно было бы распределить надежность доказательств иерархически, контролируя при этом наличие противоречий / систематических ошибок измерения.

Эти проблемы возможно решить с помощью общих обзоров, которые оценивают уровень доказательной базы для каждого фактора риска или защитного фактора, предоставляемой посредством систематических обзоров и метаанализов [14], используя строгие критерии анализа стандартного списка возможных ошибок/отклонений. Эти критерии были проверены в различных областях медицины, таких как неврология, онкология, медицина питания, терапия внутренних болезней, психиатрия, педиатрия, дерматология и нейрохирургия [15-33]. В данном исследовании мы применили подход общего обзора к опубликованным данным о факторах риска или защитных факторах психотических расстройств.

Наш обзор расширяет знания в области этиологии психоза, предлагает первую современную классификацию, основанную на наличии прочной связи между предполагаемым фактором риска или защитным фактором и психотическими расстройствами, при этом принимая во внимание существование некоторых систематических ошибок. Использование критериев классификации уровня доказательной базы может помочь в преодолении некоторой двусмысленности, с которой сталкиваются врачи и исследователи, встретив противоречивые данные метаанализов [34] по сложным вопросам, и когда пытаются с их помощью принимать решения. Кроме того, мы надеемся, что наш анализ будет способствовать дальнейшим клиническим исследованиям этиологии психоза, улучшит прояснение прогнозирования риска среди населения, находящегося в группе риска, и информировать о будущих превентивных стратегиях/направлениях.

Методы

Протокол исследования был зарегистрирован на PROSPERO 2016: CRD42016054101.

Стратегия поиска и критерии отбора

Был проведен общий обзор (т.е. систематический сбор и оценка большого числа систематических обзоров и метаанализов, опубликованных по теме исследования) [35]. Для выявления систематических обзоров или метаанализов обсервационных исследований, опубликованных в период с 1965 года по 31 января 2017 года, где изучалась бы связь между рядом факторов и психотическими расстройствами, мы изучили базу данных Web of Knowledge (включая Web of Science и MEDLINE). В стратегии поиска использовались ключевые слова «систематический обзор» или «метаанализ», а также «психоз» или «шизофрения». Затем мы вручную занялись поиском литературы, указанной в найденных статьях.

Сначала эти статьи были изучены с помощью прочтения заголовков и абстрактов. Затем полные тексты потенциально приемлемых статей были тщательно изучены двумя исследователями (PFP, VRC) без каких-либо языковых ограничений. Мы отобрали систематические обзоры или метаанализы отдельных обсервационных исследований (случай-контроль, когортные, поперечные и экологические исследования), в которых рассматривалась связь между социально-демографическими, родственными, перинатальными, более поздними или предшествующими факторами и любым неорганическим психотическим расстройством, определенным любой редакцией МКБ или DSM, включая контрольную группу сравнения здоровых людей без психотической патологии, предоставляя достаточное количество данных для проведения анализов.

Если данные были неполными, то обращались к автору и просили отправить дополнительную информацию. Когда в двух представленных статьях наборы данных совпадали, то для основного анализа сохранялась только статья с самым большим таким набором. Однако если пересечение было минимальным, обе статьи использовались одинаково, считая совпадающие исследования только один раз [36-43]. Кроме того, мы также исключили статьи, в которых не сообщаются количественные данные, а также материалы с результатом, отличным от установленного вначале психотического расстройства, например относящихся к рецидиву, ремиссии или ответной реакции на лечение.

Статьи, в которых изучались чистые генетические маркеры психотических расстройств, были исключены, поскольку их широко изучали в других сферах [44, 45]. Материалы, в которых исследовалась связь между биомаркерами и психотическими расстройствами, не были включены, поскольку необходимо было бы применять другие методологические подходы и анализировать отдельно. Однако некоторые предполагаемые биомаркеры были определены как предвестники заболевания (например, пограничный IQ [38, 39], незначительные физические аномалии [46], леворукость [47], дерматоглифические аномалии [48] и легкая симптоматика неврологического спектра [49]) или перинатальные факторы (витамин D [50]), и поэтому статьи, подходящие по данной тематике, были включены в исследование.

Те же критерии включения/исключения материала были проверены для каждого отдельного исследования, содержащегося в рассматриваемом метаанализе или систематическом обзоре. Были соблюдены рекомендации по предпочтительным отчетам для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [51], а также рекомендации Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) [52].

Извлечение данных

Извлечение данных осуществлялось независимым способом и как минимум двумя исследователями. Любые появляющиеся разногласия решались на консенсусных встречах, где присутствовали оба автора (VRC, PFP). Информация по факторам извлекалась так, как было описано в соответствующем метаанализе или систематическом обзоре. Мы не комбинировали одинаковые/аналогичные факторы, если их рассматривали и анализировали отдельно с помощью метаанализов/систематических обзоров [53]. Подобным образом, мы не разделяли факторы на подгруппы, если их рассматривали как целое [54]. Если по результатам метаанализа или систематического обзора сообщались как объединенные данные, так и те, которые были поделены на подгруппы, предпочтительными были объединенные результаты, поскольку выборка у них была больше.

Такой консервативный подход принят для того, чтобы свести к минимуму вероятность попадания в обзор факторов риска или протективных факторов, которые не были определены соответствующими статьями и которые, возможно, являются слишком гетерогенными для точной интерпретации. Этот подход также минимизировал риск искусственного увеличения размера выборки и, следовательно, смещения иерархической классификации данных. Исключением стали анализы, которые не были основаны на данных индивидуального уровня, для которых мы специально создали новые факторы риска [55, 56], это подробно описано в разделе статистического анализа.

В целях описания факторы риска/защиты психотических расстройств были сгруппированы, как было предложено ранее: социально-демографические и родственные факторы, перинатальные факторы, более поздние факторы (т.е. факторы, влияющие на постперинатальный период) и антецеденты/предвестники заболевания [7-9]. В соответствии с предыдущими определениями [7, 8], предвестники заболевания были концептуализированы как преморбидные отклонения в функционировании и этапах развития, которые могут указывать на раннее проявление расстройства или активных

[1] Early Psychosis: Interventions & Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK;
[2] FIDMAG Germanes Hospitalaries, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Spain;
[3] Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;
[4] Department of Neurosciences, Psychology, Drug Research and Child Health, University of Florence, Florence, Italy;
[5] Department of Medicine, Stanford Prevention Research Center, Stanford, CA, USA;
[6] Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA;
[7] Meta-Research Innovation Center at Stanford, Stanford University, Stanford, CA, USA;
[8] Department of Statistics, Stanford University School of Humanities and Sciences, Stanford, CA, USA;
[9] Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK;
[10] Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;
[11] Department of Preventive Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;
[12] Frieman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;
[13] National Institute for Health Research (NIHR) Maudsley Biomedical Research Center, London, UK;
[14] OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK.

механизмов модификации риска и процессов, связанных с началом психоза. Факторы риска, напротив, указывают на пассивное воздействие окружающей среды на развитие психоза. Можно считать, что это различие является условным, поскольку точное время начала и механизмы, связанные с этиологией психотических расстройств, еще предстоит выяснить, но этот вопрос не рассматривается в рамках этого обзора.

Фиксировалось несколько переменных: тип изучаемого фактора, первый автор статьи, год публикации, тип психотического диагноза и тип связи между фактором и психотическими расстройствами (предпочтительно без поправок), с соответствующим 95% доверительным интервалом (CI), и размером выборки (при наличии). Если в исследованиях принимало участие несколько типов контрольных групп, использовались данные здоровых представителей контрольной группы. Если данные были представлены только в графической форме, они были проанализированы и извлечены с использованием WebPlotDigitizer [57]. Методологические качества включенных исследований были проанализированы с помощью утвержденного инструмента AMSTAR (A Measurement Tool to Assessment Systematic Reviews) [58-60].

Статистический анализ

Этот обзор состоит из ряда метаанализов отобранных статей, проведенных отдельно с использованием ряда скриптов (наборов инструкций) в R61. Измерения величины эффекта связи каждого фактора и психотическими расстройствами были следующими: коэффициент заболеваемости (IRR), отношение шансов (OR), отношение рисков (RR) и стандартизованная разница средних значений (Hedges) для лонгитудных измерений. В первую очередь использовались измерение величины эффекта и ее CI.

Поскольку авторы обычно округляют значения, первым шагом было прекратить это делать, измерив более точную величину и CI, в которых значения (логарифм) нижней и верхней границ были бы симметричны (логарифм) самой величине. Далее разница рассчитывалась по стандартной формуле для CI. Если в двух или более исследованиях содержалась не представленная выборка, размер этой выборки между исследованиями делился поровну. Применение этого подхода сводило к минимуму зависимость, вызванную совместным использованием не представленной выборки, в то же время позволяло оценить неоднородность в представленных наборах данных [62].

Для некоторых факторов требовались специальные корректировки, такие как: а) преобразование значений, отличных от OR, в OR, в факторах, где величина эффекта фиксировалась, используя различные виды значений (для получения общего конечного значения), и б) сочетание величины эффекта, например левой и правой ноздри в исследованиях обоняния [63], принимая во внимание корреляции от слабой к умеренной (r=0,3) [64]. В итоге мы использовали функции metainc (IRR), metabin (RR и OR) или metacont (Hedges'g) в «meta» блоке R65, чтобы вычислить метааналитическую величину эффекта и ее значение/показатель p, CI и неоднородность/гетерогенность (суммированы с статистикой I_2 и значением p, связанным со значением Q). Полученные статистические данные также использовались для расчета интервала прогнозирования [66].

Были также приняты некоторые конкретные корректировки по возрасту и полу, где значения IRR измерялись для шизофрении и аффективного психоза отдельно и стратифицировались по возрастным и гендерным диапазонам в 5 или 10 лет [2, 67]. Мы комбинировали результаты по шизофрении и аффективным психозам, затем проводили метаанализ для IRR каждого взятого возрастного диапазона в 10 лет (по сравнению с другими возрастами) и IRR мужчин (по сравнению с женщинами как в глобальном масштабе, так и в пределах каждого возрастного диапазона в 10 лет). Поскольку возраст и пол были рассмотрены в качестве основных факторов и были исключены из предыдущих обзоров по психозам [89], а также общих обзоров других нейропсихиатрических состояний [23, 25, 27], результаты этих анализов считались пробными.

Альтернативный анализ также проводился для местности [55] и валового национального дохода на душу населения (ВВП) [56], когда показатели распространенности заболевания были представлены в различных местах. К примеру, частота заболеваемости в каждом месте была (логистически) регрессированная OR широтой или ВВП, имея OR на 10° выше широты или 10 тыс. долларов США в ВВП. Эти результаты также считались пробными, поскольку они больше основаны на экологическом анализе, а не на данных отдельно взятого индивида и были традиционно исключены из предыдущих общих обзоров, рассматривающих факторы риска [23, 25, 27].

Дополнительные анализы включали: а) тест Эггера для оценки эффектов небольшого исследования, которые приводят к возможным систематическим ошибкам в отчете или публикации [68]; б) тест для преувеличенного значения ошибки [69], как описано далее, и в) эквивалент OR. Проверка преувеличенного значения состояла из биномиального теста для сравнения наблюдаемого и ожидаемого числа исследований, дающих статистически значимые результаты. Это ожидаемое число было высчитано как сумма статистической мощности исследований, которая была оценена с использованием стандартных t-тестовых формул для Hedges'g и случайных симуляций/моделей для OR, RR и IRR. В частности, статистическая мощность исследования A оценивалась как частота случаев, когда симулированное исследование с использованием биномиальных или пуассоновских случайных моделей считалось «статистически значимым»; моделируемые исследования имели одинаковое среднее значение и число человеко-случаев или размеры выборки в качестве исследования A (с использованием полных размеров выборки в случае распределения/деления выборки) и такого же размера эффект, как и самое крупное исследование в метаанализе.

Воздействие небольших исследований и избыточное/преувеличенное смещение значения утверждалось при односторонних значениях p<0,05, как и в предыдущих исследованиях [27]. Для того чтобы легче сравнивать метаанализы, используя разные критерии исхода, для вышеуказанных показателей были предусмотрены эквиваленты OR. Учитывая низкую частоту заболевания психотическими расстройствами, показатель RR считали эквивалентным OR, после проверки того, что расхождение между значениями OR и RR для одинаковых данных была незначительной. Предполагалось, что IRR эквивалентен RR, и показатель Hedges'g был преобразован в OR с использованием стандартной формулы [70].

Показатели IRR, OR и RR со значениями >1 или показатель Hedges'g >0 указывали на то, что данный фактор был связан с повышенной вероятностью развития психотических расстройств. Значения IRR, OR и RR <1 и значение Hedges'g <0 указывали на то, что этот фактор был связан с пониженной вероятностью развития психотических расстройств, т.е. был протективным/защитным.

Уровни доказательной базы относительно связей между предполагаемым риском или защитными факторами и психотическими расстройствами были классифицированы в соответствии с предыдущими обзорами [23, 25, 27]: убедительные (класс I), где число случаев >1000, p<10-6, I_2 <50%, 95% интервал прогнозирования, исключающий нулевые эффекты, малоэффективные исследования и отсутствие преувеличенного смещения/ошибки значения; крайне вероятный (класс II), когда число случаев >1000, p<10-2, крупные исследования со статистически значимым эффектом и критерии I класса отсутствовали; вероятные (класс III), когда число случаев >1000, p<10-3 и критерии I-II класса отсутствовали; слабые (класс IV), когда p<0,05 и критерии I-III класса отсутствовали; незначительные при p>0,05.

Наконец, в контексте только протективных исследований, был проведен анализ чувствительности факторов, классифицированных как класс I-III (как определено в каждом метаанализе/систематическом обзоре или, когда класс не был обозначен, как определено каждым исследованием индивидуального плана). Проспективные исследования позволяют рассматривать временный характер связи, тем самым имея дело с проблемой обратной причинно-следственной связи, которая может повлиять, например, на исследования случай-контроль [23, 25, 27].

Результаты

База данных

В целом было исследовано 4023 записи, 302 были подвергнуты скринингу, и только 55 статей соответствовали установленным критериям [2, 36-43, 46-50, 53-56, 63, 71-106] (рис.). Подходящие статьи были опубликованы в период с 1995 года (когда метаанализы в этой области впервые стали доступны) [107] по 2017 год. Во всех исследованиях принимали участие здоровые представители контрольной группы, кроме одной, где исследовалось состояние ультравысокого риска [98]. В этом последнем исследовании в качестве контрольных лиц рассматривались индивиды, которые нуждаются в помощи, которые подвергаются оценке сверхвысокого риска, но не соответствуют релевантным критериям. Состояние психического здоровья этой контрольной группы не было четко определено.

В целом в 55 соответствующих метаанализах или систематических обзорах, включая 683 отдельных исследования, сообщалось о 170 предполагаемых факторах риска / защитных факторах психотических расстройств. Для таких факторов, как родительский социально-экономический статус [73], социальная депривация по соседству [74], прегестационное и гестационное материнское ожирение [82], неонатальный уровень витамина D [50], загрязняющих веществ (бензол, окись углерода, диоксид азота, оксиды азота, тетрахлорэтилен, выхлопные газы) [84] и состояние ультравысокого риска [98], в итоге исследований не удалось прийти к количественному синтезу отдельных/индивидуальных результатов, но получилось представить адекватные данные для проведения метаанализа.

Рис. Блок-схема PRISMA

Краткий обзор результатов по связям

Для 48 факторов (28,2%) число изучаемых случаев превышало 1000. По модели случайных эффектов 103 из 170 проанализированных факторов (60,6%) показали достижение статистически значимого результата (p<0,05), но только 39 (22,9%) показал результат, где p<10-6. Результаты по 53 факторам (31,2%) показали высокую гетерогенность (I_2>50%), тогда как для 28 (16,5%) 95% интервал прогнозирования не показал нулевого значения. Кроме того, были отмечены доказательства слабого эффекта от малого исследования и превышение/смещение значения для 16 (9,4%) и 17 (10,0%) факторов соответственно.

Классификация уровня доказательности связей между социально-демографическими и родительскими/родственными, перинатальными, последующими или предвещающими факторами и психотическими расстройствами

Среди 170 факторов наиболее убедительная связь была установлена между социально-демографическим фактором (этническая принадлежность к чернокожей расе Карибского бассейна в Англии: OR=4,87; 95% CI: 3,96-6,00) и предвестником заболевания (состояние сверхвысокого риска: OR=9,32; 95% CI: 4,91-17,72) (класс I: >1000 случаев, p<10-6, отсутствие доказательной базы эффекта от небольшого исследования или смещения избыточного значения, 95% интервала прогнозирования, отсутствие нулевого значения и большой гетерогенности).

По шести факторам имелись крайне вероятные доказательства связи (класс II: >1000 случаев, p<10-6, наибольшее исследование со статистически значимым эффектом, и критерии класса I не были достигнуты). Были взяты два социально-демографических и родительских/родственных фактора (этническое меньшинство на территории низкой этнической плотности: OR=3,71, а также иммигранты второго поколения: OR=1,68); ни один из перинатальных и последующих факторов не рассматривались; и четыре предвещающих фактора (незначительные физические аномалии: OR=5,30; ангиография: OR=4,41; способность к обонятельной идентификации/распознаванию: OR=0,19 и уровень преморбидного IQ: OR=0,47).

Продолжение на стр. 38.

J. Radua[1-3], V. RameUa-Cravaro[1, 4], J.P.A. Ioannidis[5-8], A. Reichenberg[9-12], N. Phiphopthatsanee[1], T. Amir[1], H.Y. Thoo[1], D. Oliver[1], C. Davies[1], C. Morgan[9, 13], P. McGuire[9, 13], R.M. Murray[9, 13], P. Fusar-Poli1[13, 14]

Что вызывает психоз? Общий обзор протективных факторов и факторов риска

Продолжение. Начало на стр. 36.

Имелись также вероятные доказательства связи (класс III) еще девяти факторов: четыре социально-демографических и родительских фактора (северо-африканские иммигранты в Европе: OR=2,22; урбанизация: OR=2,19; этническое меньшинство на территории высокой этнической плотности: OR=2,11 и иммигранты первого поколения: OR=2,10); один перинатальный фактор (зимний/весенний сезон рождения в Северном полушарии: OR=1,04); два последующих фактора (детская травма: OR=2,87 и наличие Toxoplasma gondii IgG: OR=1,82); и два предвещающих фактора (детская социальная отчужденность: OR=2,91 и леворукость: OR=1,58). Слабая связь с психотическими расстройствами (класс IV) либо ее отсутствие были выявлены для всех других факторов.

Исследовательские данные

Результаты исследовательского анализа связи между возрастными и гендерными группами/слоями (всего 23 группы) показали, что основное воздействие приходится на лиц мужского пола (мужчины и женщины: IRR=1,34; 95% CI: 1,05-1,71, класс IV). Было также выявлено основное воздействие на лиц 15-35-летнего возраста (25-34-летних vs др.: IRR=1,45; 95% CI: 1,29-1,63, класс II, 20-29-летние vs. др.: IRR=2,43; 95% CI: 1,58-3,74, класс IV, 15-24-летние vs др.: IRR=1,46; 95% CI: 1,14-1,87, класс IV). Возрастной период старше 35 лет оказался защитным фактором (60-69-летние vs др.: IRR=0,26; 95% CI: 0,14-0,51, класс IV, 55-64-летние vs др.: IRR=0,30; 95% CI: 0,17-0,51, класс IV, 50-59-летние vs др.: IRR=0,50; 95% CI: 0,27-0,93, класс IV, 40-49-летние vs др.: IRR=0,54; 95% CI: 0,35-0,83, класс IV, 35-44-летние vs др.: IRR=0,80; 95% CI: 0,70-0,93, класс IV).

Также была выявлена слабая (класс IV) связь между психотическими расстройствами и лицами мужского пола в возрасте 15-40 лет (мужчины vs женщины в возрасте 20-29 лет: IRR=2,19, 95% CI: 1,69-2,84, мужчины vs женщины в возрасте 15-24 лет: IRR=1,98; 95% CI: 1,62-2,41, мужчины vs женщины в возрасте 30-39 лет: IRR=1,72; 95% CI: 1,22-2,41, мужчины vs женщины в возрасте 25-34 лет: IRR=1,60; 95% CI: 1,26-2,03). Остальные десять групп не связывали с психотическими расстройствами.

С помощью дополнительных исследовательских анализов относительно широты/распространенности (на 10°) [55] и ВВП на душу населения (на 10 тыс. долларов США) [56] удалось обнаружить значительную связь с ORs в 1,22 и 0,80 соответственно. Несмотря на то что эти факторы включают >1000 пациентов и показатель их p<0,001, использование данной классификации доказательности оказалось невозможным.

Классификация уровня доказательности связи между социально-демографическими и родительскими/родственными, перинатальными, более поздними факторами или антецедентами и психотическими расстройствами после анализа чувствительности/сенситивного анализа

Проведение сенситивного анализа для четырех факторов, классифицированных в общем анализе как класс I-III (зимняя/весенняя пора года рождения в Северном полушарии, способность к обонятельной идентификации/распознаванию, выраженная ангедония и незначительные физические аномалии), было невозможным, поскольку они не были включены ни в какие проспективные исследования.

В классе факторов I только состояние сверхвысокого риска оставалось на том же уровне доказательности, тогда как такой фактор, как этническая принадлежность к афрокарибской чернокожей расе в Англии опускалась до более слабого (класса IV). В равной степени все другие доступные факторы классов II и III также спустились к более слабому (этническое меньшинство на территории с низкой/малой этнической плотностью, северо-африканские иммигранты в Европе, детская травма, этническое меньшинство на территории высокой этнической плотности, детское социальное отчуждение, первое и второе поколение иммигрантов, Toxoplasma gondii IgG и преморбидный уровень IQ) или незначительному (неправорукость) уровень доказательности, за исключением фактора урбанизации, который остался фактором риска III класса.

Обсуждение

Насколько нам известно, это первый общий обзор факторов риска и защитных факторов психотических расстройств, который включает в себя четкую иерархическую классификацию опубликованной доказательной базы. В целом было включено 55 метаанализов или систематических обзоров, в том числе 683 одиночных исследования и 170 социально-демографических, родительских, перинатальных, проявившихся позднее факторов или предвестников психотических расстройств. Убедительная доказательность (класс I) была представлена только для двух факторов, это состояние ультравысокого риска развития психоза и этническая принадлежность к афрокарибской чернокожей расе в Англии. Однако шесть других факторов были представлены как крайне вероятной (класс II), а еще девять – вероятной (класс III) доказательностью. Сенситивный анализ, который ограничивал данные проведением проспективных исследований, выявил, что состояние ультравысокого риска и урбаничность показали наибольшую доказательность связи (класс I и класс III соответственно) с психотическими расстройствами.

В целом наш общий обзор показывает: несмотря на то что большое количество факторов риска психотических расстройств было рассмотрено в нескольких исследованиях, обзорах и метаанализах, число факторов, доказательность которых можно оценить как вероятную, или имеющие более серьезную доказательную базу, гораздо более ограничено. Это согласуется с предыдущими выводами, сделанными после проведения общего обзора, касающегося этиологии других нейропсихиатрических состояний, таких как слабоумие, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз и биполярное расстройство [16-23, 25-27].

Несмотря на то что на протяжении последних двух десятилетий стало ясно, что состояние ультравысокого риска в значительной степени связано с повышенным риском развития психоза [11, 108, 109], этот результат следует интерпретировать с осторожностью. Во-первых, это состояние является самым близким предвестником психоза по определению, с наступлением расстройства, возникающего в течение нескольких месяцев после постановки диагноза о нахождении человека в группе ультравысокого риска развития заболевания [110]. И действительно, для некоторых людей, находящихся в группе высокого риска, характерна серьезная симптоматика, включая кратковременные психотические эпизоды [111, 112], аффективные симптомы [113] и нарушение функционирования [114]. Во-вторых, состояние сверхвысокого риска по своей природе неоднородно [10, 115], предполагая наличие различных подгрупп [115] и проведение различных диагностических операций [116]. Кроме того, с эпидемиологической точки зрения это состояние можно назвать «паразитарным», которое характеризуется накоплением ряда факторов риска [117], способных бесконтрольно его усиливать [118-122].

Статус этнических меньшинств и урбаничность могут быть настоящими факторами риска, которые способствуют развитию психотических расстройств за счет повышения неблагоприятных условий социально-средового плана [123]. Фактически влияние обоих этих факторов на риск развития психотических расстройств может быть объяснено (опосредованно) воздействием окружающей среды на индивидуальном уровне, таким как употребление психоактивных веществ, социальная изоляция, социальное расстройство, социальная фрагментация/распад личности и дискриминация [124]. Интересно, что многие из этих воздействий, по-видимому, объединены общим фактором социально-стрессового расстройства [125, 126] и были в основном косвенно связаны с различными потенциальными последствиями нейробиологической значимости (изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [128, 129], воспалительные процессы [130], изменение функционирования мозга [131, 132], уменьшение объема мозга [133] и различного рода нейрохимические дисфункции [126, 134, 135] в развитии психотических расстройств [127]. Однако исследования, непосредственно оценивающие корреляции между этими факторами (например, урбаничность) и нейробиологическими изменениями при психотических расстройствах, только начали появляться [133, 136]. Пока не будут определены точные механизмы, которые приводят к повышению риска развития психоза, биологическая или психологическая достоверность этих факторов не может быть полностью подтверждена. Важно отметить, что для выяснения контекстуальной специфики статуса этнических меньшинств и урбаничности необходимы дальнейшие исследования, поскольку их влияние также может меняться/модулироваться в зависимости от географического положения или преобладающих популяционных факторов, а не от его универсальной/общей ценности.

Несколько других факторов, помимо ультравысокого риска, статуса этнического меньшинства и урбаничности, показали крайне вероятный/вероятный уровень доказательности связи с психотическими расстройствами, в основном подтверждающих роль перинатальных факторов в этом процессе (зимний/весенний период рождения в Северном полушарии) или факторов, возникающих позднее / предвестников (детская травма и социальное отчуждение в детском возрасте, Toxoplasma gondii IgG, незначительные физические аномалии, выраженная ангедония, слабая способность к обонятельной идентификации, низкий преморбидный уровень IQ и неправорукость), которые также могут иметь место при психозе. В то же время результаты исследований других факторов выявили лишь слабые доказательства их связи с психотическими расстройствами. Считалось, что некоторые из этих факторов, такие как интенсивное употребление каннабиса и осложнения во время родов, будут иметь более серьезную доказательную базу. Однако такие результаты в этих областях могут свидетельствовать о том, что данных по этим вопросам еще недостаточно. Наш общий обзор также выявил лишь несколько предполагаемых защитных факторов, что указывает на то, что подавляющее большинство имеющихся исследований сосредоточено на неблагоприятном или отрицательном воздействии некоторых из факторов. Будущие исследования необходимы для активного поиска неизученных защитных факторов, которые не сочетаются с факторами риска, такие как особенности индивидуальной, семейной или более широкого окружения, которые повышают вероятность положительного исхода [137].

Это исследование имеет некоторое количество концептуальных последствий. На этиопатологическом уровне наши результаты подтверждают мнение о том, что психотические расстройства могут быть связаны с неудачами в социальной среде человека, в результате чего воздействие окружающей среды во время критических периодов его развития влияет на мозг, нейрокогницию, аффект и социальное восприятие [13, 138].

Становится ясно, что большинство из этих факторов, вероятно, неспецифичны для психоза, а также связаны с другими психическими расстройствами [139]. С позиции трансдиагностики текущее исследование может служить шаблоном для сравнения величины связи этих факторов с другими непсихотическими психическими расстройствами. На уровне риска прогнозирования эти результаты, параллельно с недавними успехами в генетике, могут существенно повысить нашу способность прогнозировать начало психоза у индивидов, находящихся в группе риска.

В вышеописанной области имеется надежная метааналитическая доказательная база связи генетических локусов и психотических расстройств, полученная в результате метааналитического геномного исследования (GWAS), проведенного Schizophrenia Working Group Psychiatric Genomics Consortium [44], что в конечном итоге привело к разработке полигенных показателей риска для оценки массового генетического эффекта/воздействия некоторых локусов [140]. Полигенные оценки риска были использованы для прогнозирования статуса исследования типа случай-контроль во время первого эпизода психоза, объясняя приблизительно 9% отклонений [140]. Небольшая доля объясненных отклонений указывает на то, что использование полигенных показателей риска в клинической практике было бы необоснованным [44] без предварительного объединения их с другими, не чисто генетическими, факторами.

На сегодняшний день совокупность множественных не исключительно генетических факторов в так называемое понятие «полириска» ограничено недостаточным количеством принятых и точных знаний об их связи с психотическими расстройствами [139]. С помощью данного обзора мы попытались заполнить эти пробелы в знаниях, предоставив наиболее надежные оценки связи (ORs) нескольких не исключительно генетических (или защитных) факторов риска с психотическими расстройствами. С помощью оценки этих прогностических факторов можно получить некоторые логистические преимущества перед более сложными показателями, основанными на когнитивных, визуальных, центральных или периферийных/внешних критериях. В клинической практике уже использовались простые демографические факторы для разработки индивидуального инструмента оценки риска прогнозирования начала психоза у лиц, находящихся в группе риска [141].

В последнее время генетики выступают за разработку показателей полириска, охватывающих социально-демографические, родственные, перинатальные, более поздние, предвещающие факторы, а также анализ генетического риска [139, 142]. Такой подход может в итоге выявить новые, клинически полезные прогностические факторы, поскольку даже факторы риска, которые, как мы выявили, были слабо связаны с психотическими нарушениями, могут способствовать прогностической точности модели/образца и, как это было ранее отмечено, генетических связей [44]. Настоящий обзор является основой для проверки прогностической точности интегрированных показателей полириска в независимых наборах [139].

Наконец, на прагматическом уровне имеющаяся стратификация доказательной базы может использоваться клиницистами, политиками и регулирующими органами для информирования и стратегической направленности на кампании для предотвращения психических расстройств среди молодежи и повышения осведомленности о факторах риска, влияющих на развитие психотических расстройств.

Это исследование имеет также некоторые ограничения. Во-первых, связь не всегда есть причина. Обратная причинность является особой проблемой [13], и, таким образом, установление временного характера связи имеет решающее значение. Возможно, что некоторые из более поздних и предвещающих факторов являются фактически характеристиками самих психотических расстройств или вторичными по их проявлению. Чтобы конкретно рассмотреть эти проблемы и эффект/влияние временного показателя, мы провели сенситивный анализ, ограниченный отдельными исследованиями проспективных образцов/проектов.

Второе ограничение заключается в том, что данный обзор может способствовать выбору более частых и изученных факторов, поскольку они с большей вероятностью будут включены в метаанализ. Мы не можем исключать возможность того, что некоторые факторы, представляющие интерес, такие как расстройства настроения и тревожные расстройства [143-145], расстройства личности [146], разного рода привязанности [147], употребление алкоголя и психоактивных веществ [148-151], нарушения сна [152], беспризорность [153] или хронические нарушения развития [154], несмотря на наличие достаточного количества данных, не имеют соответствующего метаанализа. Однако сейчас это сделать представляется маловероятным, так как проведение метаанализов сегодня имеет массовый характер, доходит до того, что даже по некоторым вопросам доступны множественные метаанализы [155, 156]. В любом случае для большинства предполагаемых факторов риска или защитных факторов, которые трудны для изучения (или изучаются необычным способом), нынешний уровень доказательности вряд ли будет весомым/ощутимым, принимая во внимание ограниченные данные.

Третье ограничение заключается в том, что подбор здоровых индивидов групп контроля, принимающих участие в каждом метаанализе / систематическом обзоре или, если это даже не было предусмотрено, в каждом отдельном исследовании, может быть не совсем точным. Более того, некоторые из факторов, включенных в этот обзор, могут быть лучше представлены как показатели риска, поскольку они могут быть результатом различных взаимодействующих факторов риска. Ультравысокий риск [98], этническая принадлежность [76] и статус иммигранта [53, 77] являются классическим примером показателей риска, и их ограничения уже были рассмотрены выше.

Еще с большей осторожностью следует относиться к тому, что категории социально-демографических и родственных, перинатальных, более поздних и предвещающих факторов [7-9] использовались только в описательных целях. Как отмечено в разделе «Методы», эти категории могут в некоторой степени пересекаться. Наконец, необходимо выяснить значимость эпигенетических факторов риска и характер взаимодействия между средовыми и генетическими факторами, относящихся к психотическим расстройствам [157].

В заключение мы обнаружили, что есть несколько факторов, которые связаны с психотическими расстройствами на разных уровнях доказательности. Эти факторы являются отправной точкой и могут быть использованы для продвижения этиологических исследований и улучшения прогнозирования развития психоза.

Литература

1. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015; 386: 743-800.
2. Kirkbride J.B., Errazuriz A., Croudace T.J. et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. PLoS One. 2012; 7: e31660.
3. Cloutier M., Aigbogun M.S., Guerin A. et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2013. J. Clin. Psychiatry. 2016; 77: 764-71.
4. Fusar-Poli P., McGorry P.D., Kane J. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. World Psychiatry. 2017; 16: 251-65.
5. van Os J., Rutten B.P.F., Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. Schizophr. Bull. 2008; 34: 1066-82.
6. Howes O.D., Murray R.M. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmentalcognitive model. Lancet. 2014; 383: 1677-87.
7. Matheson S.L., Shepherd A.M., Laurens K.R. et al. A systematic metareview grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. Schizophr. Res. 2011; 133: 133-42.
8. Laurens K.R., Luo L., Matheson S.L. et al. Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. BMC Psychiatry. 2015; 15: 205.
9. Dean K.M.R. Environmental risk factors for psychosis. Dialogues Clin. Neurosci. 2005; 7: 69-80.
10. Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. Schizophr. Bull. 2017; 43: 44-7.
11. Fusar-Poli P., Schultze-Lutter F. Predicting the onset of psychosis in patients at clinical high risk: practical guide to probabilistic prognostic reasoning. Evid. Based Ment. Health. 2016; 19: 10-5.
12. Ioannidis J.P., Munafo M.R., Fusar-Poli P. et al. Publication and other reporting biases in cognitive sciences: detection, prevalence, and prevention. Trends Cogn. Sci. 2014; 18: 235-41.
13. van Os J., Kenis G., Rutten B.P.F. The environment and schizophrenia. Nature. 2010; 468: 203-12.
14. Aromataris E., Fernandez R., Godfrey C.M. et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. Int. J. Evid. Based Health. 2015; 13: 132-40.
15. Dinu M., Pagliai G., Casini A. et al. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. Eur. J. Clin. Nutr. (in press).
16. Bortolato B., Kohler C.A., Evangelou E. et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Bipolar. Disord. 2017; 19: 84-96.
17. Kyrgiou M., Kalliala I., Markozannes G. et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. BMJ. 2017; 356: j477.
18. Dragioti E., Karathanos V., Gerdle B. et al. Does psychotherapy work? An umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. Acta Psychiatr. Scand. 2017; 136: 236-46.
19. Markozannes G., Tzoulaki I., Karli D. et al. Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: an umbrella review of the evidence. Eur. J. Cancer. 2016; 69: 61-9.
20. Belbasis L., Savvidou M.D., Kanu C. et al. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. BMC Med. 2016; 14: 147.
21. Belbasis L., Stefanaki I., Stratigos A.J. et al. Non-genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: an umbrella review of meta-analyses. J. Dermatol. Sci. 2016; 84: 330-9.
22. Papageorgiou P.N., Deschner J., Papageorgiou S.N. Effectiveness and adverse effects of deep brain stimulation: umbrella review of metaanalyses. J. Neurol. Surg. A Cent. Eur. Neurosurg. 2017; 78: 180-90.
23. Bellou V., Belbasis L., Tzoulaki I. et al. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Alzheimers Dement. 2017; 13: 406-18.
24. Carvalho A.F., Kohler C.A., Fernandes B.S. et al. Bias in emerging biomarkers for bipolar disorder. Psychol. Med. 2016; 46: 2287-97.
25. Bellou V., Belbasis L., Tzoulaki I. et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: an umbrella review of meta-analyses. Parkinsonism Relat. Disord. 2016; 23: 1-9.
26. Belbasis L., Bellou V., Evangelou E. Environmental risk factors and amyotrophic lateral sclerosis: an umbrella review and critical assessment of current evidence from systematic reviews and metaanalyses of observational studies. Neuroepidemiology. 2016; 46: 96-105.
27. Belbasis L., Bellou V., Evangelou E. et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and metaanalyses. Lancet Neurol. 2015; 14: 263-73.
28. Tsilidis K.K., Kasimis J.C., Lopez D.S. et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. BMJ. 2015; 350: g7607.
29. Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L. et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and metaanalyses of observational studies and randomised trials. BMJ. 2014; 348: g2035.
30. Tonelli A.R., Zein J., Adams J. et al. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. Intensive Care Med. 2014; 40: 769-87.
31. Ioannidis J.P., Zhou Y., Chang C.Q. et al. Potential increased risk of cancer from commonly used medications: an umbrella review of meta-analyses. Ann. Oncol. 2014; 25: 16-23.
32. Doufas A.G., Panagiotou O.A., Ioannidis J.P. Concordance of sleep and pain outcomes of diverse interventions: an umbrella review. PLoS One. 2012; 7: e40891.
33. Contopoulos-Ioannidis D.G., Ioannidis J.P. Claims for improved survival from systemic corticosteroids in diverse conditions: an umbrella review. Eur. J. Clin. Invest. 2012; 42: 233-44.
34. Fleischhacker W.W. A meta view on meta-analyses. JAMA Psychiatry. 2017; 74: 684-5.
35. Ioannidis J.P.A. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. CMAJ. 2009; 181: 488-93.
36. Geddes J.R., Verdoux H., Takei N. et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an indiv idual patient data meta-analysis. Schizophr. Bull. 1999; 25: 413-23.
37. Cannon M., Jones P.B., Murray R.M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am. J. Psychiatry. 2002; 159: 1080-92.
38. Woodberry K.A., Giuliano A.J., Seidman L.J. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. Am. J. Psychiatry. 2008; 165: 579-87.
39. Khandaker G.M., Barnett J.H., White I.R. et al. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. Schizophr. Res. 2011; 132: 220-7.
40. Cai L., Wan C.L., He L. et al. Gestational influenza increases the risk of psychosis in adults. Med. Chem. 2015; 11: 676-82.
41. Selten J.-P., Termorshuizen F. The serological evidence for maternal influenza as risk factor for psychosis in offspring is insufficient: critical review and meta-analysis. Schizophr. Res. 2017; 183: 2-9.
42. Tarbox S.I., Pogue-Geile M.F. Development of social functioning in preschizophrenia children and adolescents: a system atic review. Psychol. Bull. 2008; 134: 561-83.
43. Matheson S.L., Vijayan H., Dickson H. et al. Systematic meta-analysis of childhood social withdrawal in schizophrenia, and comparison with data from at-risk children aged 9-14 years. J. Psychiatr. Res. 2013; 47: 1061-8.
44. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014; 511: 421-7.
45. O'Dushlaine C., Rossin L., Lee P.H. et al. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. Nat. Neurosci. 2015; 18: 199-209.
46. Xu T., Chan R.C.K., Compton M.T. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. PLoS One. 2011; 6: e24129.
47. Hirnstein M., Hugdahl K. Excess of non-right-handedness in schizophrenia: meta-analysis of gender effects and potential biases in handedness assessment. Br. J. Psychiatry. 2014; 205: 260-7.
48. Golembo-Smith S., Walder D.J., Daly M.P. et al. The presentation of dermatoglyphic abnormalities in schizophrenia: a meta-analytic review. Schizophr. Res. 2012; 142: 1-11.
49. Neelam K., Garg D., Marshall M. A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia. BMC Psychiatry. 2011; 11: 139.
50. Christesen H.T., Elvander C., Lamont R.F. et al. The impact of vitamin D in pregnancy on extraskeletal health in children: a systematic review. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2012; 91: 1368-80.
51. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J. Clin. Epidemiol. 2009; 62: 1006-12.
52. Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology – a proposal for reporting. JAMA. 2000; 283: 2008-12.
53. Bourque F., van der Ven E., Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. Psychol. Med. 2011; 41: 897-910.
54. Varese F., Smeets F., Drukker M. et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. Schizophr. Bull. 2012; 38: 661-71.
55. Kinney D.K., Teixeira P., Hsu D. et al. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin D deficiency and infections? Schizophr. Bull. 2009; 35: 582-95.
56. Saha S., Chant D., Welham J. et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005; 2: 413-33.
57. Rohatgi A. WebPlotDigitizer 3.10. arohatgi.info/WebPlotDigitizer/
58. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A. et al. Developm ent of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med. Res. Methodol. 2007; 7: 10.
59. Shea B.J., Bouter L.M., Peterson J. et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). PLoS One. 2007; 2: e1350.
60. Pieper D., Mathes T., Eikermann M. Can AMSTAR also be applied to systematic reviews of non-randomized studies? BMC Res. Notes. 2014; 7: 609.
61. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2011.
62. Higgins J.P.T., Green S. (eds). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
63. Moberg P., Kamath V., Marchetto D. et al. Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for psychosis. Schizophr. Bull. 2014; 40: 50-9.
64. Rubia K., Alegria A.A., Cubillo A.I. et al. Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyper activity disorder: a systematic review and meta-analysis. Biol. Psychiatry. 2014; 76: 616-28.
65. Schwarzer G. Meta: an R package for meta-analysis. R News. 2007; 7: 40-5.
66. Higgins J.P.T., Thompson S.G., Spiegelhalter D.J. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. J. R Stat. Soc. A Stat. 2009; 172: 137-59.
67. Jackson D., Kirkbri de J., Croudace T. et al. Meta-analytic approaches to determine gender differences in the age-incidence characteristics of schizophrenia and related psychoses. Int. J. Methods Psychiatr. Res. 2013; 22: 36-45.
68. Egger M., Smith G.D., Schneider M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997; 315: 629-34.
69. Ioannidis J.P.A., Trikalinos T.A. An exploratory test for an excess of significant findings. Clin. Trials. 2007; 4: 245-53.
70. Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. Stat. Med. 2000; 19: 3127-31.

Полный список литературы, включающий 157 пунктов, находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

World Psychiatry. 2018; 17: 49-66.

Ремотів

Природне лікування депресії

1 таблетка містить сухий екстракт трави звіробою звичайного – 500 мг (відповідає 0,5–1,5 мг гіперицину)

- Безпечна заспокійлива дія обумовлена наявністю рослинних компонентів – гіперицину, флавоноїдів і гіперфорину[1]
- Сприятливий профіль безпеки при довгостроковому користуванні[1]
- 1 таблетка 1 раз на добу[2]
- Виробляється в Швейцарії[2]

Склад діюча речовина: 1 таблетка містить сухий екстракт трави звіробою звичайного (Hypericum perforatum L.) (4–7 : 1), зібраної у період цвітіння [відповідає 0,5–1,5 мг гіперицину, не менше 6,0 % флавоноїдів і не більше 1 % гіперфорину; екстрагент – етанол 57,9 % (об/об)] – 500. Лікарська форма Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: рожевого кольору, продовгуваті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з характерним запахом. Фармакотерапевтична група Антидепресанти. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X25.Показання Депресивні розлади легкого та середнього ступеня тяжкості, що супроводжуються такими симптомами, як пригнічений настрій, внутрішнє занепокоєння, відчуття хронічної втоми, зміни настрою. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до однієї із складових речовин (допоміжних речовин) лікарського засобу. Одночасне застосування з такими лікарськими засобами. Більш детальна інформація наведена у розділі інструкція для медичного застосування препарату «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». Лікарський засіб. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник Макс Цеплер Зьоне АГ/ Max Zeller Sohne AG. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Зеєблікштрассе 4, 8590 Романсхорн, Швейцарія/ Seeblickstrasse 4, 8590 Romanshorn, Switzerland. Р/П № UA/16299/01/01 від 20.09.2017. Наказ № 1117 від 20.09.2017. ТОВ «Форс-Фарма Дистрибюшн». 03127, м. Київ, проспект Голосіївський, 132. Дата виготовлення 12.11.2018. Вся інформація про лікарські засоби та їх застосування представлена для ознайомлення і не може вважатися настановою для самостійної діагностики та лікування. Інформація призначена виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Посилання: [1] P. Bongiorno, P. LoGiudice .Codirect InnerSource Natural Health and Acupuncture, with practices in New York City and Huntington (Long Island), New York. Natural Medicine Journal. – 2010. – 2 (12). – P. 3-9. [2] інструкція для медичного застосування препарату.

AMAXA

- Значно скорочує час засинання[2]
- Зменшує кількість пробуджень протягом ночі[3,4]
- Покращує архітектуру і якість сну на тривалий період[4]
- Не викликає залежності і звикання[5]

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 грудьо. 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/1171/01/01 від. 14.07.2017. Макс Цеплер Зьоне АГ, Швейцарія. Зеєблікштрассе 4, 8590 Романсхорн, Швейцарія. Посилання: [1] Інструкція для медичного застосування Аллуна. [2] 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. [3] Latasterr M. J. et al. Observational study for efficacy and safety of Ze 91019 notabene medici (1996); 4:182–185. [4] Hesch P. Hopfen-Baldrian-Kombination als Benzodiazepin-Ersatz? Geriatrie Praxis 1/1997, Supplement 2:1–23. [5] Notter D et al. Efficacy and safety of a valerian–hops combination preparation in different sleep disorders Phytotherapie (2003); 3: 9–13. Вся інформація про лікарські засоби та їх застосування представлена для ознайомлення і не може вважатися настановою для самостійної діагностики та лікування. Інформація призначена виключно для медичних та фармацевтичних працівників.

AMAXA

Технологія **«Хазяїн-Гість»** отримала Нобелівську премію[5]

БАТАДЕКС ПІРАКСИКАМУ – нове молекулярне рішення з поліпшеними фармакокінетичними властивостями забезпечує:

- виражену знеболюючу дію[1]
- потужну протизапальну дію[2,3]
- більшу безпечність, ніж традиційні НПЗЗ*[2,3]
- зручність у застосуванні – 1 таблетка 1 раз на добу[4]

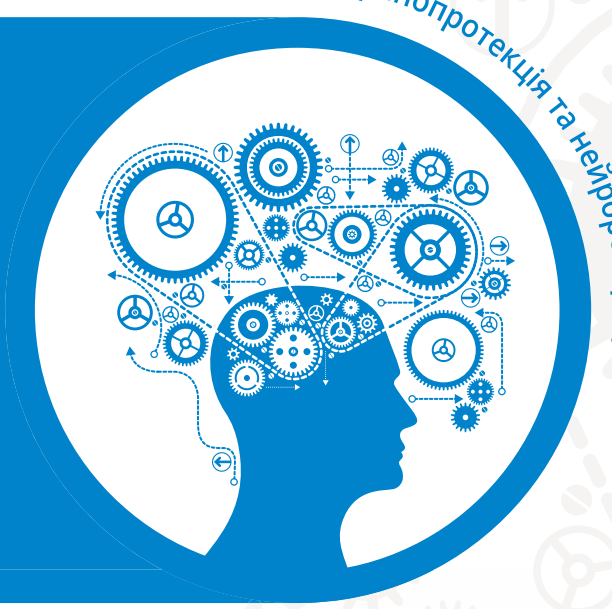
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Брексін. Склад: діюча речовина: piroxicam; 1 таблетка містить піроксикаму-бетадексу 191,2 мг, що еквівалентно 20 мг піроксикаму; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; кросповідон. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А С01. Клінічні характеристики. Показання. Симптоматичне лікування: • остеоартриту; • ревматоїдного артриту; • хвороби Бехтерєва (анкілозуючого спондилоартриту). Протипоказання. Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних та протиревматичних 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 реакцій (незалежно від ступеня тяжкості) у відповідь на застосування піроксикаму та інших нестероїдних протизапальних та протиревматичних препаратів (НПЗП), 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 НПЗП, 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 мультиформа 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 Фармацевтічі 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. 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] Mättar J and Lemmel EM. Focus on in. Ammatory diseases and pain treatment. 1997; 1(2). 14-18. [3] McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098. * Інструкція для медичного застосування препарату Брексін. [1] Banerjee R, Chakraborty H, Sarkar M. Host-guest complexation of oxicam NSAIDs with beta-cyclodextrin. Biopolymers. 2004 Nov;75(4):355-65. *НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби. Вся інформація про лікарські засоби та їх застосування представлена для ознайомлення і не може вважатися настановою для самостійної діагностики та лікування. Інформація призначена виключно для медичних та фармацевтичних працівників.

AMAXA

НЕЙРОДАР®

Цитиколін

Мембранопротекція та нейрорепарація



- Відновлення нейрональних мембран*
- Нормалізація холінергічної нейромедіації*

Таблетки. 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). Ампули. 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. Фармакотерапевтична група. Інші психостимулюючі 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. Ва Данте Алігʼєрі, 71 – 18038 Сан Ремо (провінція Імперія), Італія. Кусум Хелткер Пвт Лтд. СТ-289 (А), РІІКО Індастріал арея, Чопанкі, Бхівді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. Лікарський засіб ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Вся інформація про лікарські засоби та їх застосування представлена для ознайомлення і не може вважатися настановою для самостійної діагностики та лікування. Інформація призначена виключно для медичних та фармацевтичних працівників. * Інструкція з медичного застосування.

AMAXA

С.Г. Нетрусова, к. мед. н., заведующая отделением кризисных состояний,
Территориальное медицинское объединение «Психиатрия», г. Киев

Бессонница: последствия нарушения сна и пути решения проблемы

С.Г. Нетрусова

Сон – естественный биологический процесс, необходимый для восстановления нашего организма. Во время сна происходит обновление многих систем: нервной, иммунной, скелетной, мышечной. Человек расслабляется, у него уменьшается восприятие окружающих раздражителей (то есть повышается порог их восприятия). Когда мы спим, мозг получает разгрузку, обрабатывает информацию, которую мы почерпнули за день и упорядочивает воспоминания. Нарушение сна – бессонница – является серьезным расстройством, ведущим к значительным проблемам со здоровьем и ухудшению качества жизни. Восстановлению нормального цикла сон-бодрствование способствуют модификация образа жизни и правильно подобранная медикаментозная терапия.

Физиология сна на сегодняшний день достаточно хорошо изучена. Известны также и последствия его нарушения. В регуляции сна принимают участие биологические «часы головного мозга», которые реагируют на изменения уровня освещенности (день-ночь). Циркадный цикл регулируется циркадными часами в супрахиазматическом ядре, которые синхронизированы с окружающим миром посредством света. Цикл сон-бодрствование регулируется аденозином и мелатонином, который вырабатывается в шишковидной железе. Для естественного сна гомеостатический регулятор аденозин – нейротрансмиттер, который обладает ингибирующим действием на центральную нервную систему, и мелатонин должны работать вместе. Последний служит для инициирования и поддержки сна. Определенный уровень мелатонина вызывает у человека сонливость, понижает температуру тела, подготавливая организм к отдыху. То есть этот гормон регулирует циркадный цикл сна. Нехватка мелатонина связана с возникновением расстройств сна (особенно у пациентов с депрессией и пожилых людей). Когда мы спим, мозг продолжает работать. С помощью электроэнцефалографии, которая позволяет изучить нейронную активность мозга, обнаружены две основные фазы сна: быстрого (REM – rapid eye movement), или БДГ («быстрые движения глаз») и медленного (Non-REM).

Фаза быстрого сна (REM) повторяется 4-5 раз за ночь и составляет 20-25% общего времени сна. Нейроны очень активны в этой фазе, их функционирование сходно с таковым в состоянии бодрствования. В этой фазе активность головного мозга повышена, наблюдаются практически полное расслабление мышц тела, повышение артериального давления, учащение сердцебиения и дыхания, быстрые движения глазных яблок. Большинство сновидений приходит к нам именно во время быстрого сна.

Фаза медленного сна (Non-REM) подразделяется на три этапа и характеризируется снижением показателей физиологической деятельности организма: частоты сердечных сокращений и дыхания. В этой фазе редки сновидения и нет полного расслабления мышц тела. Таким образом, сон имеет определенную последовательность фаз, свой паттерн.

С возрастом и в силу разных причин архитектура сна может меняться, что приводит к ощущению «легкого сна» или его отсутствию (нарушения сна в виде сложностей с засыпанием, частых пробуждений). Наиболее частым расстройством сна является бессонница (инсомния, диссомния). Она входит в число основных заболеваний у жителей развитых стран мира, распространенность составляет 30-48% (по данным разных исследований). Чаще страдают женщины и пожилые люди, у которых с возрастом появляется «легкий сон». Последние исследования показывают, что инсомния случается и у детей: проблемы со сном есть у 10-20% школьников, которым мешают уснуть тревога, страхи.

Однако очень мало кто обращается за помощью к врачам с жалобами на проблемный сон. Люди пытаются самостоятельно бороться с повышенной усталостью, плохим настроением, сложностями концентрации внимания и восприятия новой информации, ухудшением кратковременной памяти, проблемами запоминания и часто даже не подозревают, что страдают заболеванием, которое нужно лечить. Симптомом этого расстройства является диссомния.

Характерные признаки бессонницы: 1) трудности в засыпании, отсутствие желания спать; 2) сложность в поддержании хорошего сна, частые пробуждения; 3) раннее пробуждение; 4) поверхностный сон и плохое его качество, что не позволяет восстановить силы и отдохнуть.

Диссомния может быть симптомом другого заболевания (например, депрессии) или сама быть болезнью. Если инсомния длится менее 4 нед, ее называют острой или краткосрочной; если проблемы со сном сохраняются дольше (≥6 мес) – хронической бессонницей.

Острая бессонница возникает при эмоциональных стрессах, в результате которых происходит физиологическое перевозбуждение, невозможно расслабиться и спокойно уснуть. Нормализация сна наблюдается тогда, когда триггер, вызывающий стресс, исчезает.

Хроническая бессонница, как правило, является следствием основного заболевания, поэтому она еще называется сопутствующей (вторичной). Если сложно выяснить этиологию бессонницы, используют термин «первичная». При возникновении бессонницы необходимо пройти комплексное обследование.

Влияние бессонницы на качество жизни

Бессонница имеет много последствий. Недостаточный и неполноценный сон обусловливает: дневную усталость, ощущение напряжения, раздражительность, частые изменения настроения, снижение работоспособности, трудности с концентрацией внимания и запоминанием информации, проблемы в межличностных отношениях и на работе.

Если бессонница беспокоит человека длительное время, то приводит к серьезным проблемам со здоровьем. Увеличивается риск возникновения невротических расстройств (тревожных, фобических, панических, депрессивных и др.), болезней сердца, повышения артериального давления, нарушения функционирования иммунной системы. Заболевания еще более снижают работоспособность, что приводит к «самопоеданию» и увеличению количества рабочего времени, необходимого для улучшения результатов. И, в свою очередь, как снежный ком это только ухудшает состояние.

Причины, которые чаще всего приводят к развитию бессонницы

Существует множество причин, способствующих возникновению бессонницы, среди которых:

1. Нездоровый образ жизни, приводящий к нерегулярному сну: работа в вечерние, ночные смены, посуточный график; попытки заснуть в разное время, отсутствие налаженного графика сна-бодрствования; неблагоприятная среда для засыпания (шум, яркий свет); частые психотравмирующие ситуации, стрессы; длительное времяпровождение в постели в состоянии бодрствования, использование телефона, ноутбука в кровати, просмотр телевизора; употребление кофе, алкоголя, курение; частая смена места жительства, часовых поясов, что приводит к трудностям в адаптации.

2. Употребление медикаментов для улучшения сна, привыкание к ним.

3. Болезни, при которых наблюдается диссомния: психические расстройства (депрессивное, биполярное аффективное, тревожное, паническое, шизофрения и др.) являются причиной более 50% случаев бессонницы; соматические заболевания (патология желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, болезни щитовидной железы и др.); черепно-мозговые травмы, интоксикация организма.

Терапия бессонницы

В древние времена лечить инсомнию пробовали разными методами. Например, чтобы избавиться от бессонницы, люди приносили жертвы богам. Так, у древних греков был бог сна Гипнос, а у римлян – Морфей. Длительное время инсомнию и другие болезни лечили с помощью морфия, однако вскоре врачи замечали, что пациенты, у которых уже наладился сон, требовали все большие дозы препарата. Через некоторое время был изобретен хлоралгидрат – синтетическое снотворное и седативное средство.

Безусловно, когда нарушается сон и наблюдается диссомния, нужно попробовать справиться с проблемами сна, используя нефармакологические методы. Очень важно наладить и соблюдать гигиену сна. Необходимо: снизить употребление алкоголя и кофе; не смотреть агрессивные или слишком веселые передачи, особенно перед сном; не использовать электронные устройства в кровати; избавиться от вредных привычек в питании; отрегулировать график сна-бодрствования; ложиться спать в одно и то же время; не использовать кровать как «рабочий стол»; делать прогулки перед сном; не забывать отдыхать и восстанавливать силы; по возможности уменьшить стрессовые ситуации или изменить отношение к ним; улучшить условия для хорошего сна (отсутствие шума, света; соблюдение рекомендованной температуры в комнате; проветривание комнаты и др.). Если выявлены возможные заболевания, при которых может наблюдаться нарушение сна, и проводится необходимое лечение, а также если пациент, страдающий инсомнией, выполняет все рекомендации по соблюдению гигиены сна, а состояние не улучшается и диссомния продолжается, необходимо применять соответствующие лекарственные средства. Основная задача медикаментозной терапии – улучшить состояние пациента с помощью правильно подобранных препаратов за счет нормализации структуры сна.

Среди современных фармакологических методов имеется множество разнообразных препаратов для улучшения качества сна. Для симптоматического лечения бессонницы используют снотворные или другие лекарственные средства с седативным эффектом: лекарства растительного происхождения; бензодиазепины; барбитураты; Z-препараты; антигистаминные препараты; антидепрессанты с транквилизирующим компонентом действия; низкопотенцированные современные антипсихотические средства; пищевые добавки. Однако многие из традиционно применяющихся гипнотиков, в частности бензодиазепины и барбитураты, обладают целым рядом нежелательных побочных эффектов в виде снижения уровня дневного бодрствования, увеличения латентного времени реакции на внешние раздражители, нарушения когнитивных функций, миорелаксации, нарушения структуры сна. Для пищевых добавок нет данных о доказанной эффективности и позитивном действии по устранению бессонницы. Доксиламины противопоказаны пациентам с закрытоугольной глаукомой и при уретропростатических расстройствах у мужчин. Бензодиазепиноподобные препараты (зопиклон, залеплон, золпидем) категорически противопоказаны пациентам с синдромом ночного апноэ, а это достаточно распространенное состояние, которым страдают до 9% женщин и до 24% мужчин среднего возраста.

Недавно в Украине британская компания Amaxa Pharma зарегистрировала новый растительный препарат Аллуна, произведенный в Швейцарии, который комплексно воздействует на восстановление архитектуры сна. Аллуна – растительный препарат, в состав которого входят два базовых компонента: стандартизированные экстракты корня валерианы и шишек хмеля. Дозы растительных компонентов препарата Аллуна были подобраны таким образом, чтобы способствовать нормализации засыпания и регулировать циркадный ритм, восстанавливать архитектуру сна. Валериана обладает аденозинергическим эффектом (нормализует процесс засыпания), а хмель – мелатонинергическим (регулирует циркадный ритм). В отличие от транквилизаторов и снотворных препаратов, Аллуна подходит для длительного лечения нарушений сна, в том числе у пожилых пациентов и лиц с противопоказаниями к другим снотворным средствам, и не вызывает привыкания. Аллуна имеет хорошую переносимость, не вступает в лекарственные взаимодействия с другими препаратами, а значит, может назначаться пациентам, получающим терапию по причине основного заболевания.

Эффективность Аллуна в лечении нарушений сна доказана в ряде клинических исследований. Препарат способствовал сокращению времени засыпания, уменьшению количества пробуждений во время сна, увеличению его общей продолжительности, улучшению качества сна. При этом общая длительность глубокого сна также увеличивалась. В открытом многоцентровом исследовании были проанализированы эффективность и безопасность экстрактов валерианы и шишек хмеля у 3447 лиц с нарушениями сна. При приеме препарата количество пациентов с непрерывным сном увеличилось с 7,6 до 32,9%. Больные отмечали, что стали чувствовать себя более спокойными, а их производительность труда улучшилась. Эффективность оценивалась врачами как очень хорошая и приемлемая в 74,9 и 16,3% случаев соответственно. Неблагоприятные эффекты возникали крайне редко и были незначительными [1]. В исследовании с применением полисомнографии перевод пациентов с бензодиазепина, терапия которым приводила к нарушению архитектуры сна, на комбинацию валерианы и хмеля способствовал значительному улучшению гипнограммы [2]. В клиническом исследовании, в котором также изучались полисомнографические параметры, а критерием включения была увеличенная латентность сна (≥30 мин), этот показатель достоверно улучшался (латентность сна снижалась) в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат на основе экстрактов валерианы и хмеля, по сравнению с группой плацебо [3]. Еще в одном исследовании эффективности комбинированного средства доля респондеров составила 67%. Лучше всего на терапию реагировали пациенты с жалобами на прерывистый сон (71%), проблемы с засыпанием (67%) и нарушениями сна психологического происхождения (67%). Улучшение параметров сна сопровождалось улучшением общего состояния. Продолжительность сна увеличилась в среднем на 1 ч. По сообщениям 66,9% больных, начало эффектов отмечалось в течение первых 10 дней лечения. Переносимость препарата оценивалась как хорошая / очень хорошая у 92% пациентов [4].

Безопасность препарата Аллуна доказана в ряде исследований: при его приеме нет ощущения сонливости в дневное время, сохраняется хороший уровень работоспособности, отсутствует негативное влияние на концентрацию внимания [4-7]. Также лекарственное средство не влияет на способность к вождению и управлению техникой, не взаимодействует с алкоголем, не вызывает сонливость утром, не ведет к зависимости и привыканию.

Аллуна удобна в применении: необходимо принимать 1 таблетку за 1 ч до сна. Средство увеличивает общее время сна на 1 ч после 4 нед лечения. Действие препарата Аллуна проявляется уже через 2 нед приема, а полная эффективность наблюдается спустя 4 нед лечения.

Список литературы находится в редакции.

міорикс®

циклобензаприн ER

Перший
циклобензаприн
в Україні[1]

Єдиний
міорелаксант
подовженої дії[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. Код АТХ М03В Х08. **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 моноаміноксидази 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. М03 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/0718/001a

М.М. Орос, д. мед. н., професор, **В.В. Грабар**, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Біль у спині та м'язовий спазм: що треба знати неврологу?

М.М. Орос

Біль у спині – одна з найпоширеніших і найдорожчих проблем західного суспільства [1, 2]. Незважаючи на численні дослідження та зусилля науковців, причини дорсалгій досі залишаються контроверсійними, а лікування – часто незадовільним. Біль у спині є складним феноменом, істинні причини якого найчастіше залишаються нез'ясованими. Загальновизнаною є мультифакторіальна природа болю, що стосується не лише етіології, а й перебігу, хронізації та відповіді на лікування.

Автори численних гіпотез намагаються пояснити клінічні знахідки та результати експериментальних досліджень у пацієнтів із болем у спині. Більшість із них схиляються до того, що центральним механізмом виникнення болю є розлади «механіки» хребтового стовпа. Оскільки ноцицептивні рецептори виявляються майже в усіх складових хребтового стовпа, причинами найчастіше вважають дегенеративні зміни хребта, структурні порушення замикальних пластин і міжхребцевих дисків [3-5], мікротравматизацію зв'язок і суглобів або дисфункцію фасеткових зчленувань [6-9]. Патогенетичні шляхи, що ведуть від порушення функції хребта до активації ноцицептивних систем, включають механізми, опосередковані реактивним запаленням, імунними та біохімічними змінами в тканинах [10, 11].

Значні дебати в літературі ведуться довкола інтерпретації змін, що відбуваються в м'язах при різних больових синдромах спини. Дехто трактує зміни активності м'язів як частину патологічного процесу й вадливого кола, в якому біль провокує напруження м'язів, а спазм м'язів, у свою чергу, посилює біль [12]. На противагу цим ідеям, адаптаційна модель розглядає біль як захисний чинник, який обмежує обсяг рухів і запобігає подальшому ушкодженню тканин [13, 14]. Цікавим є те, що обидві теорії знаходять прихильників та підтвердження в дослідженнях.

Модель «біль – спазм – біль»

Біль, що виникає одразу після гострої травми, зазвичай супроводжується інтенсивним напруженням м'язів, які оточують ушкоджені структури. У клінічній практиці часто доводиться відзначати такий спазм м'язів навіть при нетравматичному генезі болю в спині. Саме в таких випадках відкритим залишається питання: ці зміни є функціональними й захисними чи все ж негативним наслідком і проявом надмірної активації ноцицепторів?

Уперше модель «біль – спазм – біль» запропонувала Travell іще 1942 року [15]. Вчена розглядала вадливе коло, в якому біль призводить до підвищення активації тонусу м'язів, а спазм м'язів, своєю чергою, стає ще одним безпосереднім генератором больових відчуттів.

Описано два нейрональні шляхи, що є основою кола «біль – спазм – біль» (рис. 1).

Як уже вказувалося вище, більшість структур, у яких є ноцицептивні рецептори, включаючи замикальні пластинки хребців, фіброзні кільця міжхребцевих дисків, м'язи, зв'язки та суглобові капсули, посилають нервові імпульси через задні роги спинного мозку до вищих центрів перцепції болю. Крім того, ці волокна проектуються через вставні нейрони на α-мотонейрони передніх рогів, утворюючи своєрідну «петлю» на відповідному сегментарному рівні. Деякі вчені вважають, що саме цей шлях зумовлює рефлекторну гіперактивність м'язів у відповідь на больові стимули [16]. Згодом було запропоновано альтернативні шляхи виникнення м'язового спазму. Johansson і Sojka у своїх роботах вказують на збуджувальний вплив ноцицептивних шляхів на γ-мотонейрони та м'язові веретена [17]. У цьому випадку підвищення вихідної імпульсації від пропріоцепторів м'язового тонусу спричиняє гіперзбудливість α-мотонейронів і, відповідно, надмірну м'язову активність.

Загальновідомо, що тривале інтенсивне напруження м'язів зумовлює накопичення активних продуктів метаболізму, наприклад арахідонової та молочної кислот, брадикініну тощо. Ці речовини чинять сильну подразнювальну дію на ноцицептори, провокують подальшу больову імпульсацію та замикають коло «біль – спазм – біль» [18].

Слід зауважити: результати експериментальних досліджень містять певні суперечності, що не дають змоги вважати цю теорію загальноприйнятою. Деякі дослідження не виявили гіперзбудливості мотонейронів у відповідь на ноцицептивні стимули чи навіть показали зниження їхньої активності [19-21]. З огляду на ці дані було висунуто гіпотезу, що ізольоване пояснення м'язового спазму на сегментарному рівні, без урахування вищих регуляторних центрів є неповним і не відображає реальної клінічної картини.

Адаптаційна модель

Ця модель виникнення м'язового спазму була запропонована Lund 1991 року [14]. Вона передбачає постійний модулюючий вплив вищих центрів центральної нервової системи (ЦНС) на активацію ноцицептивних шляхів і мотонейронів. Вважається також, що надмірна м'язова активність може виникати у відповідь на біль, як наслідок психологічного дискомфорту.

Основна ідея полягає в тому, що біль активує лише ті м'язи, котрі працюють як антагоністи «провокувального руху», та знижує активність м'язів-агоністів. Тобто модулюючі центри запобігають провокації болю, контролюючи тонус різних груп м'язів, допомагають зменшити надмірні рухи та ймовірність подальшого ушкодження тканин (рис. 2).

Модель передбачає, що ноцицептивна імпульсація активує як збудливі, так і гальмівні інтернейрони. Тобто у відповідь на больову стимуляцію м'язовий тонус може підвищуватися чи знижуватися, залежно від того, які саме імпульси переважають. Відповідно до «потреб» організму, наприклад задля зменшення травмувальних рухів і запобігання провокації болю, вищі «контрольні» центри підвищують тонус антагоністів руху та зменшують – агоністів. Експериментально довели цю гіпотезу в своєму дослідженні Graven-Nielsen і співавт. (1996). Так, провокація болю в литковому м'язі викликала зменшення його тонусу під час ходьби, але збільшувала активність переднього великогомілкового м'яза. Протилежні дані були отримані при ноцицептивній стимуляції великогомілкового м'яза чи в стані спокою [22].

«Слабким місцем» цієї гіпотези вважається нечітке визначення понять «антагоніст» та «агоніст», що в низці робіт значно відрізняється від звичного фізіологічного розуміння «розтягнення» чи «скорочення» м'яза та викликає плутанину. Крім того, як і в моделі «біль – спазм – біль», у деяких дослідженнях отримані контроверсійні результати, що не пояснюються контролем руху чи запобіганням провокації болю.

Нестабільність і м'язовий спазм: пато- чи саногенез?

Починаючи з 90-х років минулого століття Manohar M. Panjabi в серії фундаментальних робіт із біомеханіки хребта запропонував альтернативну теорію м'язового спазму, що враховує як прямі сегментарні механізми, так і контроль ЦНС [23-25]. Центральним поняттям у цій теорії є визначення клінічної нестабільності хребта [26] та роль механорецепторів у її виникненні. White та Panjabi визначають нестабільність як втрату можливості виконувати рухи у відповідь на фізіологічні навантаження, що при цьому не викликає болю, деформацій або неврологічного дефіциту [27]. Вважається, що поодинока значна травма чи кумуляція незначних мікротравм спричиняє субклінічну неспроможність зв'язок і суглобових капсул хребта. При подальших навантаженнях виникає нестабільність і невідповідність механіки хребта. Концепція передбачає, що загальна механічна стабільність, особливо під час динамічних або статичних стимулів, забезпечується чіткою координацією хребтового стовпа та м'язів, які його оточують.

Відповідно, виділяють три стабілізувальні системи: хребтовий стовп («жорстка» стабільність), м'язи, що його оточують («динамічна» стабільність), і нейрональний контрольний блок (який забезпечує стабільність, координуючи функцію м'язів) [25]. За нормальних умов усі три підсистеми працюють

Продовження на стор. 44.

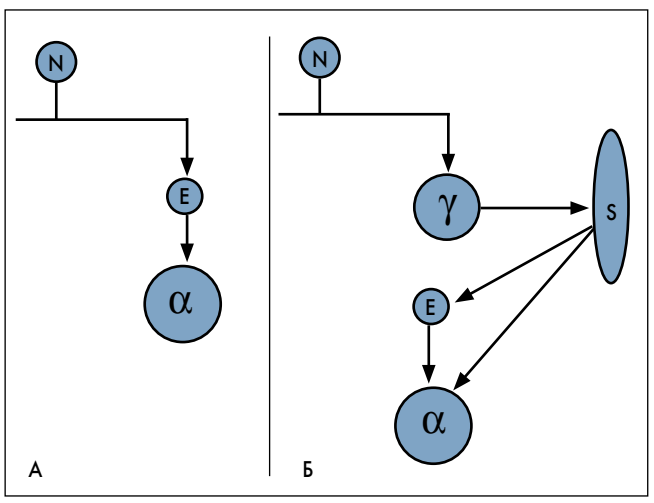


Рис. 1. Сегментарні основи кола «біль – спазм – біль» (адаптовано за Jaap H. van Dieen, 2002): А – імпульсація від ноцицепторів (N) через інтернейрони (I) активує мотонейрони передніх рогів (α), що призводить до м'язового спазму; Б – імпульсація від ноцицепторів (N) активує гамма-мотонейрони (γ), що збільшує аферентацію від м'язових веретен (S), а це, своєю чергою, активує мотонейрони передніх рогів (α) як через інтернейрони (E), так і безпосередньо, що зумовлює більш інтенсивне та тривале спазмування м'язів

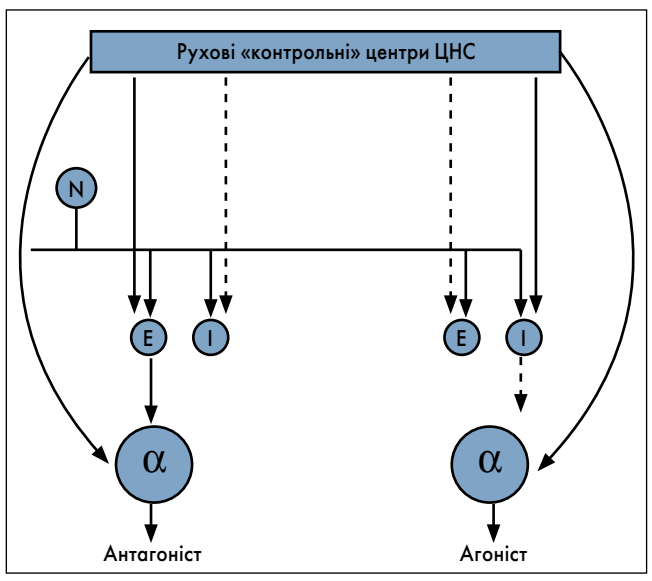


Рис. 2. Адаптаційна модель м'язового спазму (адаптовано за Jaap H. van Dieen, 2002): імпульсація від ноцицепторів (N) активує як гальмівні (I), так і збудливі (E) інтернейрони. Який саме механізм переважатиме та вплине на мотонейрон (α), залежить від «потреб» організму, що оцінює та модулює «контрольний» центр ЦНС. Гальмівні впливи позначено пунктиром, збудливі – суцільною лінією

М.М. Орос, д. мед. н., професор, **В.В. Грабар**, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Біль у спині та м'язовий спазм: що треба знати неврологу?

Продовження. Початок на стор. 43.

гармонійно, залежно від потреб організму. Механорецептори зв'язок і суглобових капсул генерують імпульси, котрі описують положення, зміщення та навантаження різних компонентів хребтового стовпа. З огляду на цю інформацію, а також сигнали від м'язових веретен і рецепторів Гольджі, контрольний блок змінює тонус м'язів відповідно до потреб стабільності хребта, постурального контролю, координації та мінімізації навантаження. Тобто м'язи активуються «індивідуально», що стосується не лише сили напруження, а й початку дії, тривалості тощо. Всі ці динамічні процеси відбуваються швидко, «нетравматично» та без негативних наслідків [27]. Контрольний блок зіставляє наявну інформацію з «еталонною» й корегує тонус м'язів так, щоби забезпечити стабільність (рис. 3).

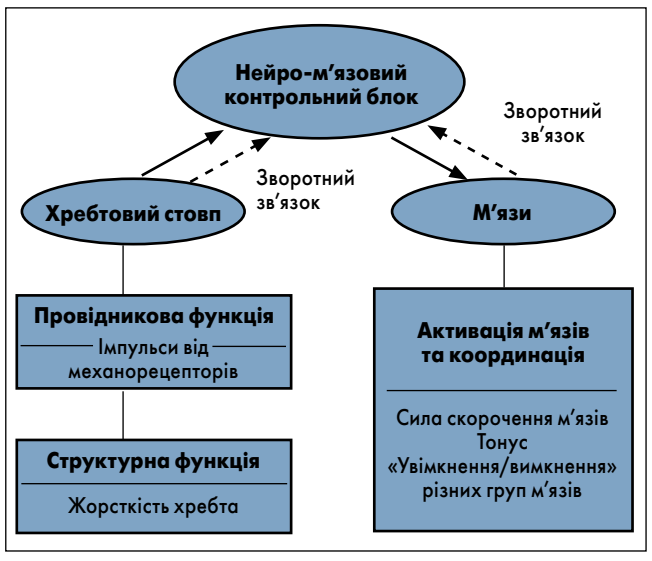


Рис. 3. Теорія нестабільності та нервово-м'язового контролю (адаптовано за M.M. Panjabi, 2005)

Рухові стереотипи й імпульсація «пошкоджених» механорецепторів (гостра травма, мікротравматизація, порушення постави тощо) відрізняються від здорових. Втрачається просторова та часова інтеграція сигналів від механорецепторів, що зумовлює їх «неправильну» інтерпретацію контрольним блоком. Незважаючи на розходження реальної інформації та «еталонної», еферентні імпульси поступають до м'язів у максимально можливій точності та відповідності до потреб. Однак помилка вихідних даних призводить до помилки в дії: активуються «не ті м'язи», не в той момент, із надмірною інтенсивністю та тривалістю тощо. Результатом є подальше порушення постави, обсягу рухів, м'язовий спазм та біль, тобто гармонія всієї системи розпадається.

Електронейрофізіологічні дослідження пацієнтів із болем у спині підтверджують, що зміни активності м'язів залежать від динаміки завдань і сильно варіюють залежно від індивідуальних особливостей скелетно-м'язової системи організму [28, 29]. Тобто спазм м'язів є не безумовним спінальним безконтрольним рефлексом чи абсолютно правильним пристосуванням до болю, а радше постійним динамічним процесом, балансуванням між патогенетичними механізмами моделі «біль – спазм – біль» та саногенетичними механізмами адаптаційної моделі.

М'язовий спазм і релаксанти: варто чи ні?

Клінічні настанови більшості країн Європи та США переконливо рекомендують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) як першу лінію в боротьбі з болем у спині. Не таким однозначним є ставлення до м'язових релаксантів. До прикладу, в настановах Нідерландів, Данії та Нової Зеландії вказано, що релаксанти не мають використовуватися при лікуванні болю в спині у зв'язку з небажаними побічними ефектами. Слід зауважити, що в цих настановах основну увагу зосереджено на бензодіазепінах і, відповідно, небажаній потенційній фізичній і психологічній залежності пацієнтів [30-32]. Настанови Великої Британії та Британського національного інституту здоров'я та вдосконалювання медичної допомоги (NICE) також рекомендують утриматися від застосування міорелаксантів або використовувати їх коротким курсом (до 1 тиж) у тих випадках, коли НПЗП та інші аналгетики не дають змоги досягти адекватного знеболення [33, 34].

Натомість у сучасних настановах США наявне патогенетичне обґрунтування доцільності застосування міорелаксантів; їх відзначають як опцію в разі, коли м'язовий спазм відіграє ключову роль у патогенезі болю [35]. Крім того, рекомендації передбачають першочергове використання неспецифічних методів лікування (тепло, акупунктура, масаж, спінальні маніпуляції тощо). Проте за потреби фармакологічної корекції болю рекомендують як НПЗП, так і міорелаксанти.

Систематичний огляд рандомізованих сліпих подвійних контрольованих досліджень найбільших медичних баз даних (Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE) дає змогу зробити однозначний висновок: міорелаксанти ефективні при неспецифічному болю у спині, однак небажані ефекти змушують використовувати їх із певною обачністю [36].

Європейські настанови [37] вказують три систематичні огляди, які охоплюють понад 1,5 тисячі пацієнтів і доводять ефективність міорелаксантів у зменшенні м'язово-скелетного болю [38-40]. Результати досліджень показують ефективність м'язових релаксантів (зокрема, тизанідину, циклобензаприну, баклофену та діазепаму) в певних клінічних ситуаціях. При болю в спині найбільш вивченим міорелаксантом із доведеною ефективністю вважають циклобензаприн. У Північно-Американських формулярах щодо використання міорелаксантів рекомендовані всього два міорелаксанти із зареєстрованих в Україні: баклофен і циклобензаприн. При цьому баклофен рекомендований при спастичних станах унаслідок органічного ураження головного чи спинного мозку, а циклобензаприн (в Україні зареєстрований під торговою назвою Міорикс®) рекомендується саме при болісному м'язовому спазмі локального походження (в тому числі при болю в спині). Привертає до себе увагу форма випуску циклобензаприну – капсули з повільним вивільненням діючої речовини, що дає змогу приймати препарат лише 1 раз на добу. Тривалий період напіввиведення (до 32 год) і запатентована технологія повільного вивільнення Diffucaps® дають можливість контролювати м'язовий спазм протягом доби. У поєднанні з одноразовим прийомом це істотно збільшує комплаєнс пацієнтів, що, своєю чергою, покращує результати лікування.

Дозу препарату Міорикс® підбирають індивідуально, залежно від стану пацієнта. Звичайна рекомендована доза становить 15 мг 1 раз на добу. Якщо в пацієнта виражений гіпертонус, то ефективною є доза 30 мг.

Підсумовуючи вищесказане, можна зробити висновок, що міорелаксанти рекомендовані до використання в більшості випадків болю в спині, зважаючи на індивідуальні особливості та потреби пацієнта, ймовірні патогенетичні механізми розвитку болю.

Література

1. Andersson G.B.J. Epidemiological features of chronic low-back pain. The Lancet, 1999; 354: 581-585.
2. Frymoyer J.W., Cats-Baril W.L. An overview of the incidences and costs of low back pain. Orthop. Clin. North. Am. 1991; 22: 263-271.
3. Brown M.F., Hukkanen M.V., McCarthy I.D., et al. Sensory and sympathetic innervation of the vertebral endplate in patients with degenerative disc disease. J. Bone Joint Surg. Br. 1997; 79: 147-153.
4. Cavanaugh J.M., Ozaktay A.C., Yamashita T., et al. Mechanisms of low back pain: a neurophysiologic and neuroanatomic study. Clin. Orthop. 1997; 166-180.
5. Freemont A.J., Peacock T.E., Goupille P., et al. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. Lancet, 1997; 350: 178-181.
6. Farfan H.F., Sullivan J.D. The relation of facet orientation to intervertebral disc failure. Can. J. Surg. 1967; 10: 179-185.
7. Yang K.H., King A.I. Mechanism of facet load transmission as a hypothesis for low-back pain. Spine, 1984; 9: 557-565.
8. Fujiwara A., Tamai K., An H.S., et al. The relationship between disc degeneration, facet joint osteoarthritis, and stability of the degenerative lumbar spine. J. Spinal. Disord. 2000; 13: 444-450.
9. Oxland T.R., Crisco J.J. III, Panjabi M.M., et al. The effect of injury on rotational coupling at the lumbosacral joint. A biomechanical investigation. Spine, 1992; 17: 74-80.
10. Burke J.G., Watson R.W., McCormack D., et al. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. J. Bone Joint Surg. Br. 2002; 84: 196-201.
11. Palmgren T., Gronblad M., Virri J., et al. Immunohistochemical demonstration of sensory and autonomic nerve terminals in herniated lumbar disc tissue. Spine, 1996; 21: 1301-1306.
12. Roland M.O. A critical review of the evidence for a pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. Clin. Biomech. 1986; 102-109.
13. Johnson E.W. The myth of skeletal muscle spasm. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 1989; 68: 1.
14. Lund J.P., Donga R., Widmer C.G., Stohler C.S. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1991; 69: 683-694.
15. Travell J., Rinzter S., Herman M. Pain and disability of the shoulder and arm. JAMA, 1942; 120: 417-422.
16. Wyke B.D. The neurology of back pain, in: Jayson M.I.V. (Ed.), The Lumbar Spine and Back Pain, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987.
17. Johansson H., Sojka P. Pathophysiological mechanisms involved in genesis and spread of muscular tension in occupational muscle pain and in chronic musculoskeletal pain syndromes. A hypothesis, Med. Hypotheses, 1991; 35: 196-203.
18. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. Pain, 1993; 54: 241-289.
19. Mense S., Skeppar P. Discharge behaviour of feline gammamotoneurons following induction of an artificial myositis. Pain, 1991; 46: 201-210.
20. Kang Y.M., Wheeler J.D., Pickar J.G. Stimulation of chemosensitive afferents from multifidus muscle does not sensitize multifidus muscle spindles to vertebral loads in the lumbar spine of the cat. Spine, 2001; 26: 1528-1536.
21. Zedka M., Prochazka A., Knight B., Gillard D., Gauthier M. Voluntary and reflex control of human back muscles during induced pain. J. Physiol. 1999; 520: 591-604.
22. Graven-Nielsen T., Svensson P., Arendt-Nielsen L. Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1997; 105: 156-164.
23. Panjabi M.M. The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, and enhancement. J. Spinal. Disord. 1992; 5: 383-389.
24. Panjabi M.M. The stabilizing system of the spine. Part II. Neutral zone and instability hypothesis. J. Spinal. Disord. 1992; 5: 390-397.
25. Panjabi M.M. Clinical spinal instability and low back pain. J. Electromyogr. Kinesiol. 2003 Aug; 13 (4): 371-9.
26. White A.A., Panjabi M.M. (Eds.). Clinical biomechanics of the spine, 2nd ed., JB Lippincott, Philadelphia, PA, 1990.
27. Manohar M. Panjabicorresponding. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction. Eur. Spine J. 2006 May; 15 (5): 668-676.
28. van Dieen J.H., Selen L.P., Cholewicki J. Trunk muscle activation in low-back pain patients, an analysis of the literature. J. Electromyogr. Kinesiol. 2003 Aug; 13 (4): 333-51.
29. Radebold A., Cholewicki J., Panjabi M.M., Patel T.C. Muscle response pattern to sudden trunk loading in healthy individuals and in patients with chronic low back pain. Spine (Phila Pa 1976). 2000 Apr 15; 25 (8): 947-54.
30. ACC and the National Health Committee. New Zealand Acute Low Back Pain Guide. Wellington, New Zealand, 1997.
31. Danish Institute for Health Technology Assessment: Low back pain. Frequency, management and prevention from an HTA perspective. Danish Health Technology Assessment, 1999.
32. Faas A., Chavannes A.W., Koes B.W., Van den Hoogen J.M.M., Mens J.M.A., Smeele I.J.M., Romeijnders A.C.M., Van der Laan J.R. Clinical practice guidelines for low back pain. Huisarts Wet, 1996; 39: 18-31.
33. Clinical Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain. London, Royal College of General Practitioners, 1996 and 1999.
34. Bernstein I.A., Malik Q., Carville S., Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. BMJ. 2017 Jan 6.
35. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann. Intern. Med. 2017 Apr 4; 166 (7): 514-530.
36. van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D., Solway S., Bouter L.M.; Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. Spine (Phila Pa 1976). 2003 Sep 1; 28 (17): 1978-92.
37. van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., del Real M.T., Hutchinson A., Koes B., Laerum E., Malmivaara A.; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Eur. Spine J. 2006 Mar; 15 Suppl. 2: S169-91.
38. Bigos S., Bowyer O., Braen G., et al. Acute low back problems in adults. Clinical practice guideline no. 14. AHCPR publication no. 95-0642. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of health and Human Services. December 1994.
39. Van Tulder M.W., Koes B.W., Bouter L.M. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain: a systematic review of andomized controlled trials of the most common interventions. Spine, 1997; 22: 2128-56.
40. Henry D., Lim L.L.Y., Rodriguez L.A.G., et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. Br. Med. J. 1996; 312: 1563-6.

Стаття друкується за сприяння ТОВ «Такеда Україна».

UA/MRX/0718/0018

Нейропротекторная терапия острых неврологических состояний: «интуитивный» метод лечения или научно обоснованный подход?

В последние годы нейропротекторная терапия все шире применяется не только в лечении хронических заболеваний нервной системы, но и при острых состояниях, что обусловлено получением многочисленных доказательств о целесообразности такого подхода.
Мы попросили одних из ведущих украинских специалистов прокомментировать возможности применения нейропротекторной терапии при инсультах и черепно-мозговых травмах (ЧМТ) в свете последних данных доказательной медицины.

С.А. Дубров

Л.А. Дзяк

Эффективна ли нейропротекция при ЧМТ?

На этот вопрос отвечает **профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), президент Ассоциации анестезиологов Украины, доктор медицинских наук Сергей Александрович Дубров.**

Травматическое повреждение головного мозга (ТПГМ) – глобальная проблема, частота которой возрастает год от года. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует, что к 2020 году ТПГМ займет третье место среди всех причин смертности. В то же время единые стандарты лечения пациентов с подтвержденными улучшениями клинических исходов на сегодня не разработаны. Нет эффективной специфической лекарственной терапии, которая была бы официально одобрена для лечения ТПГМ.

К вмешательствам с доказанной эффективностью, которые снижают риск смерти и достоверно улучшают результаты лечения, относятся:

- поддержание перфузии головного мозга;
- нормовентиляция;
- адекватная оксигенация;
- предупреждение гипоксемии, артериальной гипотензии и внутричерепной гипертензии.

Выживание нейронов зависит от поддержания церебрального кровотока. Церебральное перфузионное давление определяется как разница между средним артериальным давлением и внутричерепным давлением (ВЧД) и в норме составляет >50 мм рт. ст. Поэтому основным условием терапии пациентов с ЧМТ должно быть поддержание среднего артериального давления в оптимальном диапазоне 100-110 мм рт. ст. на фоне мониторинга ВЧД (оптимальные значения – 10-15 мм рт. ст.).

К важнейшим составляющим терапии относятся обеспечение адекватной оксигенации крови, управляемая аналгезия и седация по необходимости, профилактика венозных тромбоэмболий, адекватная нутритивная поддержка, поддержание нормогликемии (4,4-6,6 ммоль/л – допустимый уровень глюкозы крови, который не требует фармакологической коррекции до 10 ммоль/л).

Возможность улучшения ранних и отдаленных исходов ЧМТ путем применения нейропротекторов имеет сторонников, но и остается предметом дискуссий в связи с противоречивыми клиническими данными. Многие перспективные молекулы с нейропротективными свойствами не имеют доказательной базы или не подтвердили эффективность в клинических исследованиях.

Цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин) – метаболический предшественник фосфолипидного компонента клеточных мембран и нейромедиатора ацетилхолина со множественными молекулярными механизмами нейропротекции. Цитиколин стабилизирует клеточные мембраны, нейтрализует свободные радикалы и процессы перекисного окисления мембранных липидов, активирует работу ионных насосов, подавляет избыточную продукцию глутамата и ингибирует глутамат-индуцированный апоптоз (R.M. Adibhatla, 2001; J.J. Secades, 2002; O. Hurtado, 2005).

Таблица 1. **Шкала комы Глазго (G. Teasdale, B. Jennett, 1974)**

Действие		Оценка
ОТКРЫВАНИЕ ГЛАЗ		
Нет	1 = даже при давлении на супраорбикулярную область	
На боль	2 = боль при давлении на грудину / конечность / супраорбикулярную область	
На речь	3 = неспецифический ответ, необязательно на команду	
Спонтанное	4 = глаза открыты, необязательно сознательно	
ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ		
Нет	1 = ни на какую боль, конечности остаются вялыми	
Разгибательные	2 = плечо приведено, плечо и предплечье ротированы внутри	
Патологические сгибательные	3 = отдергивание или принятие гемиплегической позы	
Отдергивание	4 = отдергивание руки и отведение плеча в ответ на боль	
Локация боли	5 = рука тянется, чтобы убрать давление на супраорбитальную область / грудь	
Выполнение команд	6 = выполняет простые команды	
РЕЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ		
Нет	1 = никакой вербализации любого типа	
Нечленораздельные	2 = стоны/вздохи, речи нет	
Неадекватные	3 = членораздельно, нет последовательных предложений	
Спутанные	4 = доступен речевому контакту, но речь спутана, дезориентирован	
Ориентированные	5 = доступен речевому контакту, ориентирован	
ИТОГ (3-15):		

Нарушение сознания при коме	Тяжесть ЧМТ
• 15 баллов – ясное сознание. • 14-13 баллов – умеренное оглушение. • 12-11 баллов – глубокое оглушение. • 10-8 баллов – сопор. • 7-6 баллов – умеренная кома. • 5-4 балла – глубокая кома. • 3 балла – запредельная кома.	• 3-7 баллов – тяжелая ЧМТ. • 8-12 баллов – умеренная ЧМТ. • 13-15 баллов – легкая ЧМТ.

В двойном слепом рандомизированном исследовании G. Shokouhi и соавт. (2014) изучались эффекты цитиколина в отношении уровня сознания, сывороточных концентраций фетуина-А и матриксного Gla-протеина (MGP) – маркеров воспаления и вторичной васкулярной кальцификации – у 58 пациентов с тяжелой ЧМТ и оценкой по ШКГ ≤8. Цитиколин применяли внутривенно по 500 мг каждые 6 ч в течение 15 дней. Оценки по ШКГ улучшились у всех пациентов, но без статистически достоверных различий между группами цитиколина и контроля. В то же время уровни фетуина-А и MGP достоверно повысились в группе цитиколина, что указывает на его церебропротекторный эффект путем предотвращения вторичных повреждений в результате воспаления и васкулярной кальцификации после ЧМТ.

Цитиколин в качестве нейропротектора при ЧМТ изучен в ряде исследований. F. Salehpour и соавт. (2015) оценивали эффекты цитиколина у 40 пострадавших с диффузным аксональным повреждением и оценкой по шкале комы Глазго (ШКГ) <8 баллов (табл. 1). Отмечено достоверное снижение уровня малонового диальдегида – маркера оксидативного стресса – у пациентов, которым вводили цитиколин по 500 мг 4 р/сут, по сравнению с контрольной группой.

В систематический обзор опубликованных исследований с применением цитиколина в острой фазе ЧМТ (J.J. Secades, 2014) включено 12 контролируемых исследований с участием в общей сложности 2706 пациентов. Цитиколин применяли по 250-6000 мг/сут внутрь, внутримышечно или внутривенно, с длительностью курса от 7 до 90 дней. По результатам метаанализа на модели случайных эффектов отношение шансов (ОШ) составило 1,815 (95% доверительный интервал (ДИ) от 1,302 до 2,530) в пользу цитиколина по отношению к таким клиническим исходам, как независимость от посторонней помощи и оценка по ШКГ. Также в кумулятивном метаанализе показано, что эффект цитиколина со временем «размывался» на фоне повышения стандартов оказания помощи пациентам с ЧМТ. Это объясняет, почему положительные эффекты нейропротекции у пациентов с ЧМТ так трудно выявить и оценить.

В рамках проекта по оптимизации раннего оказания помощи пациентам с ЧМТ в 14 австрийских клиниках нейротравмы проведен ретроспективный анализ результатов лечения 67 пациентов Wiener Neustadt

Продолжение на стр. 46.

Нейропротекторная терапия острых неврологических состояний: «интуитивный» метод лечения или научно обоснованный подход?

Продолжение. Начало на стр. 45.

Hospital, которым назначали цитиколин, и 67 пациентов с подобными характеристиками из других клиник, которые не получали нейропротективную терапию. Анализ показал достоверное снижение смертности в отделении интенсивной терапии (5 против 24%; p<0,01), общей госпитальной смертности (9 против 24%; p=0,035) и 6-месячной смертности (13 против 28%; p=0,031) в группе пациентов, в комплексном лечении которых применяли цитиколин. Несмотря на ограничения, присущие ретроспективному подгрупповому анализу, это исследование демонстрирует возможную корреляцию между ранним и последовательным применением цитиколина и положительными исходами у пациентов с ЧМТ (H. Trimmel et al., 2018).

Профессор представил анализ данных собственного опыта применения цитиколина (Цераксона). В анализ включены данные 15 пациентов, из которых контрольную (ретроспективную) группу составляли 8 человек, не получающие фармакологической нейропротекции.

Пациенты исследуемой (проспективной) группы (n=7) получали Цераксон® внутривенно капельно в течение 60 мин в дозе 1000 мг 2 р/сут в интервале с 3-го по 10-й день.

Критериями включения в анализ были: возраст 18-45 лет, мужской пол, изолированная тяжелая ЧМТ в сочетании с ушибом головного мозга тяжелой степени и субдуральной гематомой (80-200 мл); отсутствие выраженной артериальной гипотензии и потребности в применении вазопрессоров с момента травмы до включения в исследование; стабильная гемодинамика (без вазопрессоров); уровень сознания по ШКГ 5-8 балов (кома I-II стадии) и отсутствие хронической сопутствующей патологии.

Полученные результаты продемонстрировали положительный эффект Цераксона® в терапии ЧМТ, что выражалось в снижении летальности (14,3 против 25,0% в контрольной группе), улучшении по ШКГ как при переводе из отделения интенсивной терапии, так и при выписке, уменьшении длительности стационарного лечения и времени пребывания на искусственной вентиляции легких (табл. 2).

Хотя роль нейропротекторов остается неопределенной, результаты исследований с использованием оригинального цитиколина (Цераксона) являются обнадеживающими.

Еще одной широко распространенной проблемой в неотложной неврологии являются инсульты. Для этой патологии также важно инициировать нейропротекторную терапию как можно раньше – в острую и подострую фазы инсульта – и проводить длительно с целью улучшения функционирования пациентов и повышения качества их жизни.

О роли нейропротекторного лечения с применением цитиколина в оптимизации ведения пациентов в острой и подострой стадиях инсульта, а также в восстановительном периоде рассказывает **член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк.**

Нейропротекция при острых нарушениях мозгового кровообращения

Повреждение клеточных мембран всегда сопровождает церебральную ишемию при острых нарушениях мозгового кровообращения. Отсюда идея терапевтического применения прекурсора фосфатидилхолина для защиты нервных клеток при остром инсульте. Мультимодальные эффекты цитиколина находят точки приложения на разных этапах ишемического каскада.

В клинических исследованиях продемонстрированы положительные эффекты от применения цитиколина в острую и подострую фазы ишемического инсульта. В 2016 году группа испанских авторов (J. Secades, J. Castillo, J. Alvarez-Sabin и др.) обновила систематический обзор результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) цитиколина при инсульте. Изучался вопрос: улучшает ли исходы острого ишемического инсульта назначение цитиколина в первые 14 дней? В обзор и метаанализ включили данные 10 РКИ. Применение цитиколина ассоциировалось с достоверным повышением уровня самостоятельности пациентов, независимо от методов оценки (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,12-2,16 в модели случайных эффектов; ОШ 1,20; 95% ДИ 1,06-1,36 в модели фиксированных эффектов). После проведения кумулятивного метаанализа и с учетом результатов, полученных в подгруппе пациентов, которые не получали лечения методом тромболизиса (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,18-2,24 в модели случайных эффектов; ОШ 1,42; 95% ДИ 1,22-1,66 в модели фиксированных эффектов), подтвердилась гипотеза испанских исследователей о «растворении» эффекта цитиколина в эффектах других вмешательств при инсульте. Когда эффекты проанализировали у пациентов, которые не получали тромболизис, но получали максимальную дозу цитиколина, начиная с первых суток после появления симптомов инсульта, гетерогенность результатов отсутствовала и размер эффекта имел ОШ 1,27 (95% ДИ 1,05-1,53). Авторы заключили, что данный метаанализ подтверждает положительный эффект цитиколина в отношении функциональных исходов ишемического инсульта, хотя при использовании на фоне золотого стандарта – тромболизиса – эффект нейропротекции ограничен.

Нейропротекция в постинсультном периоде

Кроме нейропротекторных эффектов, в острую фазу ишемии цитиколин приносит долгосрочную пользу в восстановительном периоде, усиливая процессы регенерации и облегчая реабилитацию пациентов. Эти эффекты объясняются влиянием цитиколина на апоптоз, ангиогенез, нейрогенез, глиагенез, синаптогенез в головном мозге. В ряде экспериментальных исследований цитиколин продемонстрировал способность стимулировать клеточную пролиферацию, васкуляризацию (M. Gutierrez-Fernandez, 2012) и образование новых синаптических связей нейронов (O. Hurtado, 2007), что сопровождалось ускоренным восстановлением двигательных и когнитивных функций лабораторных животных после моделирования инсульта.

Кокрановский метаанализ 12 РКИ по применению цитиколина у больных с сосудистыми когнитивными нарушениями (всего 942 пациента) подтвердил улучшение памяти и поведения, а также достоверное повышение оценок по шкале общего клинического впечатления лицами, ухаживающими за пациентами (M. Fioravanti, 2005).

В рамках открытого рандомизированного исследования J. Alvarez-Sabin и соавт. (2013) проверяли гипотезу о влиянии цитиколина на когнитивные функции и исходы после перенесенного ишемического инсульта. Пациенты получали цитиколин по 1000 мг/сут в течение 12 мес дополнительно к стандартной терапии или только стандартную терапию. На фоне терапии цитиколином через 6 и 12 мес отмечались статистически достоверно лучшие исходы в отношении внимания, исполнительных функций и ориентации. Также пациенты, которые получали цитиколин, демонстрировали тенденцию к лучшим функциональным исходам, определяемым по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Так, оценку по mRS ≤2 на шестом месяце получили 50,6% пациентов группы цитиколина против 44,2% в контрольной группе, а через 12 мес этот показатель составлял 57,3 и 48,7% соответственно. Таким образом, улучшение когнитивных функций под влиянием цитиколина действительно коррелирует с улучшением общих функциональных исходов, то есть способности пациентов к самообслуживанию.

Также заслуживают внимания результаты продленного наблюдения 163 постинсультных пациентов, которые получали терапию цитиколином или только стандартную терапию (J. Alvarez-Sabin et al., 2016). Повторные нейропсихологические тесты через 1 и 6 мес, 1 и 2 года после сосудистой катастрофы показали достоверное замедление темпов снижения когнитивных функций при использовании цитиколина (рис.). Терапия цитиколином ассоциировалась с улучшением качества жизни пациентов разных возрастных групп согласно оценкам по Европейскому опроснику EuroQoL-5D.

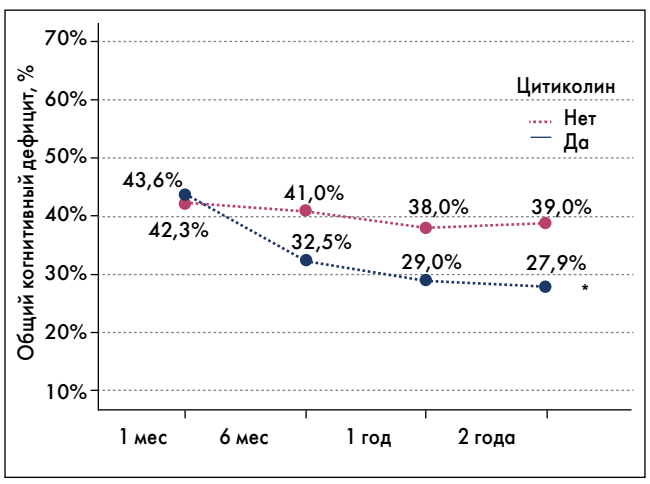


Рис. Динамика когнитивного дефицита за 2 года наблюдения: отчетливое улучшение в группе цитиколина по сравнению со стандартной терапией (*различия достоверны, p=0,005)

Подводя итог, следует отметить, что цитиколин (Цераксон®) является одним из немногих нейропротекторов, который в контролируемых исследованиях продемонстрировал клинически значимые эффекты предотвращения нейрональных потерь в остром периоде инсульта, а также в качестве стимулятора репарации в восстановительном периоде.

Данные исследований и метаанализов свидетельствуют и о перспективах оригинального цитиколина (Цераксона®) в сфере лечения пациентов с ЧМТ и инсультами. Таким образом, наблюдается все более явный переход нейропротекторной терапии из разряда «интуитивной» в категорию «основанной на доказательствах».

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/CITI/1118/0034

Таблица 2. **Результаты исследования**

Показатель	Контрольная группа (n=8)	Исследуемая группа (n=7)
Длительность ИВЛ, ч	348±97,4	283±71,1
Длительность лечения в ОИТ, суток	22,1±6,8	18,6±4,1
Длительность стационарного лечения, суток	43,8±10,4	36,3±8,6
Уровень сознания при переводе из ОИТ (по ШКГ)	12,4±1,1	13,7±0,9
Уровень сознания при выписке (по ШКГ)	13,5±1,9	14,7±0,5
Летальность, %	25,0	14,3

Примечания. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОИТ – отделение интенсивной терапии.

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, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Завдяки такому механізму дії цитиколін покращує функціонування таких мембранних механізмів як робота іонообмінних насосів та рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін проявляє протинабрякові властивості, які сприяють зменшенню набряку 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. **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 про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. 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, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/CNS/0118/0004

Takeda

ferrer

М.Н. Кочуева, д. мед. н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Полимодальные эффекты Актовегина у пациентов с высоким уровнем коморбидности

Проблема коморбидности кардио- и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), а также обусловленной этим полипрагмазии крайне актуальна в Украине. Хроническая гипоперфузия головного мозга из-за снижения сердечного выброса при сердечно-сосудистых заболеваниях ведет к развитию когнитивных нарушений, что делает необходимым назначение антигипоксантов. Препарат Актовегин, обладающий нейропротекторными, метаболическими и микроциркуляторными эффектами, улучшает нарушенные когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), повышает скорость когнитивных реакций у больных энцефалопатией, достоверно улучшает память и концентрацию внимания у лиц с возрастными нарушениями памяти. Результаты рандомизированных плацебо-контролированных исследований подтверждают эффективность и безопасность терапии Актовегином у пациентов с диабетической полинейропатией (ДПНП).

М.Н. Кочуева

Медикаментозное лечение больных с коморбидной патологией является одной из важных нерешенных проблем внутренней медицины.

К проблеме коморбидности

Под термином «коморбидность» понимают сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов/заболеваний, патогенетически связанных между собой или совпадающих по времени. Коморбидность характеризуется высокой частотой встречаемости, особенно у пожилых пациентов, увеличением тяжести состояния и ухудшением прогноза, трудностями в диагностике, увеличением затрат ресурсов, необходимостью учета сочетаемости препаратов, снижением приверженности к лечению и повышением риска развития побочных эффектов медикаментов (Ф.И. Белялов, 2009).

Одним из нежелательных последствий коморбидности также является увеличение частоты полипрагмазии. Имеются данные о том, что при назначении двух лекарственных средств взаимодействия возникают у 6% пациентов, применение пяти препаратов повышает их частоту до 50%, а при использовании десяти препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает почти 100%.

Из-за возрастных особенностей фармакокинетики риск развития побочных реакций у больных пожилого возраста в 5-7 раз выше, чем у молодых людей, а при применении трех и более препаратов он возрастает в 10 раз (А.П. Викторов, 2000; Л.В. Деримедведь и соавт., 2002).

К сожалению, проблема коморбидности является крайне актуальной в Украине.

Портрет современного взрослого украинского пациента представлен сочетанием наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: АГ (около 10,5 млн человек, среди которых 4,6 млн трудоспособных), ИБС (более 7,8 млн в том числе 50 тыс. инфарктов миокарда – ИМ), ЦВЗ (110 тыс. инсультов) (В.Н. Коваленко, В.М. Корнацкий, 2016). Количество пациентов с сахарным диабетом (СД) составляет около 2 млн, 95% из них приходится на СД 2 типа, при этом количество недиагностированных случаев больше в 3-5 раз. Около 80% пациентов с СД страдают ДПНП, разные степени которой диагностируются при обследовании практически у каждого пациента с СД 2 типа.

Кроме того, до 80% больных СД 2 типа имеют АГ, что увеличивает риск кардио- и цереброваскулярных осложнений и неблагоприятного прогноза. В целом СД увеличивает риск развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний у мужчин – в 2-3 раза, у женщин – в 3-5 раз (В.Н. Коваленко, В.М. Корнацкий, 2016).

Когнитивные нарушения

Распространенность ЦВЗ за последнее десятилетие увеличилась в 2 раза: в настоящее время в Украине насчитывается около 2 млн пациентов с данной патологией.

При этом существует определенная взаимосвязь между кардио- и цереброваскулярными заболеваниями: сердечно-сосудистые заболевания обусловливают снижение сердечного выброса, в результате чего развивается хроническая гипоперфузия головного мозга и, как следствие, когнитивные нарушения, крайней степенью которых является деменция (А.В. Бильченко, Л.Ф. Матюха, 2014).

Когнитивные нарушения – один из показателей тяжести хронической недостаточности мозгового кровообращения. Актуальность проблемы когнитивных расстройств сосудистого генеза обусловлена высокой распространенностью, тенденцией к увеличению доли людей пожилого и старческого возраста в популяции, а также возрастанием требований к когнитивной сфере человека по мере развития современного общества (И.С. Преображенская, Н.Н. Яхно, 2006).

Факторами риска развития когнитивных нарушений сосудистого генеза являются АГ, СД, атеросклероз церебральных сосудов, ИБС; они и способствуют развитию хронической недостаточности мозгового кровообращения (Т.А. Ромазина, 2010).

По статистике, АГ страдает 26,4% взрослого населения планеты, при этом заболеванию часто сопутствует атеросклероз. Около 73% пациентов с длительным (>5 лет) течением АГ имеют легкие или умеренные когнитивные нарушения, которые, в свою очередь, являются одним из ранних проявлений поражения головного мозга как органа-мишени при АГ (А. Федорович, Г. Соболева, 2015).

Как остановить повреждение нервной ткани?

Атеросклероз сосудов головного мозга, АГ, диабетическая ангиопатия – важнейшие причины гипоксии головного мозга. Поэтому для того, чтобы остановить повреждение нервной ткани, необходима коррекция кислородного гомеостаза – одного из главных элементов гомеостаза высших животных и человека. Он создается и поддерживается деятельностью системы обеспечения организма кислородом, включающей внешнее дыхание, кровообращение, тканевое дыхание, нейрогуморальные регуляторные механизмы. Сущность кислородного гомеостаза заключается в создании и поддержании оптимального уровня напряжения кислорода в структурах, обеспечивающих освобождение энергии и ее утилизацию, в том числе в головном мозге.

Таким образом, недостаточное энергетическое обеспечение процессов биологического окисления, лежащее в основе гипоксии, обусловливает необходимость назначения пациентам с кардио- и цереброваскулярной патологией антигипоксантов.

Три группы эффектов Актовегина

Актовегин (депротеинизированный гемодериват из крови телят) на молекулярном уровне способствует ускорению процессов утилизации кислорода и глюкозы, тем самым повышая интенсивность энергетического метаболизма клеток и их устойчивость к гипоксии.

Актовегин обладает эффектами, которые можно разделить на три группы:

- нейропротекторными – снижение уровня оксидативного стресса нервной ткани и уменьшение апоптоза (M.W. Elmlinger et al., 2011);
- метаболическими – улучшение доставки и усвоения кислорода, улучшение утилизации глюкозы (F. Buchmayer et al., 2011);
- микроциркуляторными – улучшение капиллярного кровообращения, оптимизация микрогемодинамических процессов (A.A. Fedorovich, 2012).

Клиническая эффективность Актовегина при когнитивных нарушениях была подтверждена рядом плацебо-контролированных двойных слепых исследований.

Терапия Актовегином у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью способствует улучшению концентрации внимания, мышления. Выраженность этих эффектов была достоверно выше в сравнении с плацебо. Курсовое лечение препаратом снижает повышенную утомляемость, улучшает качество жизни и социальную активность пожилых пациентов (W. Jansen et al., 1982).

Актовегин улучшает нарушенные когнитивные функции у пациентов с АГ и ИБС, способствуя повышению концентрации внимания (А.А. Федорович, Г.Н. Соболева, 2015).

У пациентов с энцефалопатией легкой и средней тяжести с когнитивными нарушениями Актовегин улучшает скорость когнитивных реакций по шкале SCAG (шкала гериатрической оценки Sandoz) и общее клиническое впечатление (W. Oswald et al., 1991).

У пациентов с возрастными нарушениями памяти на фоне применения Актовегина было зафиксировано достоверное улучшение памяти, концентрации внимания, некоторых параметров мышления и самочувствия по сравнению с группой плацебо (B. Saletu et al., 1990).

Следует отметить, что Актовегин рекомендован Унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи «Сахарный диабет 2 типа» (А.4.11. Лікування діабетичної больової нейропатії), утвержденным 21.12.2012 г. приказом Министерства здравоохранения Украины № 1118 в качестве патогенетической терапии ДПНП.

Результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролированного исследования эффективности и безопасности терапии Актовегином у пациентов с ДПНП (n=567) продемонстрировали положительные терапевтические эффекты препарата в отношении нейропатических симптомов, порога вибрационной чувствительности, сенсорной функции и качества жизни. Как известно, высокий порог вибрационной чувствительности является независимым прогностическим фактором образования трофических язв на ногах у пациентов с СД. Актовегин значимо снижает этот показатель, тем самым позитивно влияя не только на текущие симптомы, но и на прогноз (D. Ziegler et al., 2009, 2017).

Клинические «ниши» для рационального и обоснованного использования Актовегина в практике семейного врача

Показаниями к применению Актовегина являются:

- лечение заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции;
- лечение нарушений периферического (артериального и венозного) кровообращения и их осложнений,
- лечение ДПНП.

Препарат обычно хорошо переносится, до сих пор не сообщалось о каких-либо межлекарственных взаимодействиях его с другими лекарственными средствами. При заболеваниях головного мозга сосудистого генеза, в зависимости от клинической картины и тяжести состояния больного, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата лечение начинают с дозы 10-50 мл (400-2000 мг) внутривенно (в/в) 1 р/сут в течение 2 нед, затем доза составляет 1-2 таблетки (200-400 мг) 3 р/сут на протяжении 4-6 нед.

При ДПНП Актовегин назначают в качестве патогенетической терапии в дозе до 2 г/сут в/в № 10 с последующим приемом пероральных лекарственных форм до 2 мес. Курсы проводят 2-3 раза в год.

Если рассматривать сферу применения Актовегина более широко и с учетом коморбидности, то этот препарат показан следующим группам пациентов:

- больные с ЦВЗ на фоне коморбидной патологии (атеросклероз + АГ + СД = полиорганная ишемия и дисметаболические расстройства);
- больные после острого нарушения мозгового кровообращения (реабилитационный период после инсульта);
- больные с ЦВЗ любой этиологии (гипертонической, атеросклеротической, диабетической);
- больные с СД и ДПНП;
- при когнитивном снижении, деменции.

По сравнению с другими метаболическими препаратами и их комбинациями применение Актовегина обеспечивает следующие преимущества:

- системные полиорганные антигипоксические эффекты;
- борьба с полипрагмазией за счет полимодальности эффектов препарата;
- доказанность эффективности при ДПНП, сосудистых поражениях головного мозга, нарушениях периферического кровообращения;
- снижение экономических затрат на лечение коморбидной патологии.

Клинический случай

Больной М., 52 года. Обратился в поликлинику для получения медицинского заключения о состоянии здоровья для трудоустройства.

Жалобы на общую умеренно выраженную слабость, одышку при обычных нагрузках, периодические боли в ногах, онемения и зябкость стоп, чувство «ползания мурашек» по голеням и стопам.

Анамнез. Указанные симптомы беспокоят около двух лет, к врачам не обращался; профессиональные вредности отрицает. Перенесенные заболевания: грипп, острые респираторные заболевания, около 10 лет назад эпизод повышения уровня глюкозы в крови; с 47 лет повышение артериального давления (АД). Курит, алкоголем не злоупотребляет. Отец умер от ИМ в возрасте 50 лет, мать страдает АГ и СД.

Данные осмотра. Индекс массы тела – 32,5 кг/м^2, кожные покровы чистые, в области голеней и стоп – сухость и шелушение кожи, стопы холодные, пульсация на артериях стоп симметричная; уменьшение объема движений в голеностопных суставах и суставах пальцев (небольшая отечность стоп).

Тоны сердца аритмичные, экстрасистолы (желудочковые на слух, 2-3/мин), частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70 уд/мин, АД – 175/100 мм рт. ст., акцент второго тона над аортой; над легкими – везикулярное дыхание; живот мягкий, безболезненный при пальпации; в остальном – без особенностей.

Предварительный диагноз. Гипертоническая болезнь, II стадия, 2 степень, сердечная недостаточность I стадии. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (III). Ожирение 1 степени. Под вопросом – ИБС, заболевание сосудов нижних конечностей, полинейропатия.

Лабораторные данные. Клинический анализ крови – без особенностей. Анализ мочи – без особенностей. Глюкоза крови (натощак) – 8,2 ммоль/л, HbA_{1c} – 7,3%. Креатинин – 90 мкмоль/л, общий холестерин – 6,7 ммоль/л, триглицериды – 1,9 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,9 ммоль/л; билирубин, АСТ и АЛТ в норме, инсулин – 78 Ед.

Инструментальные данные. Электрокардиография: синусовый ритм, ЧСС – 87 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка – ЛЖ (индекс Соколова – Лайона = 43). Желудочковые экстрасистолы.

Рентгенография органов грудной клетки: легкие без особенностей; увеличен ЛЖ сердца. Аорта уплотнена, развернута.

Ультразвуковое исследование сердца: атеросклероз аорты, признаки гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда – 142 г/м^2). Комплекс «интима-медиа» – 1,15 мм, фракция выброса ЛЖ – 57%.

Консультация сосудистого хирурга: признаков облитерирующих заболеваний артерий не выявлено. Венозные сосуды без особенностей.

Консультация окулиста: ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Консультация невропатолога: дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза (гипертоническая, дисметаболическая и атеросклеротическая) с умеренно выраженным когнитивным дефицитом; ДПНП.

Клинический диагноз. Гипертоническая болезнь, II стадия, 2 степень. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты. Желудочковая экстрасистолическая аритмия. Сердечная недостаточность I стадии с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. СД 2 типа, впервые выявленный. ДПНП. Ожирение 1 степени. Очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (IV).

Лечение. Немедикаментозная коррекция факторов риска, ацетилсалициловая кислота – 100 мг/сут, аторвастатин – 20 мг/сут, рамиприл – 10 мг/сут, амлодипин 2,5 мг 2 р/сут.

При недостаточном антигипертензивном эффекте увеличение дозы амлодипина до 10 мг/сут и/или назначение индапамида.

Для лечения ДПНП в соответствии с Унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи «Сахарный диабет 2 типа» назначен Актовегин – 1000 мг в/в № 10, далее по 2 таблетки 3 р/сут курсом 2 мес, курсы повторять через 3 мес.

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/AVG/1118/0082

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

АКТОВЕГІН

Потужний універсальний антигіпоксант[1]

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- **Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень і деменції[2]**
- **Для терапії діабетичної полінейропатії[2]**
- **Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка)[2]**

Переможець щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 років

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (ACTOVEGIN®).
Склад: діюча речовина: *Розчин для ін'єкцій* – 1 мл препарату містить: депротеїнізованого гемодериват із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 40 мг сухої маси; *Таблетки* – 1 таблетка містить: депротеїнізованого гемодериват із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 200 мг сухої маси. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **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 (ДПН). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. *Розчин для ін'єкцій*. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузій при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: *з боку імунної системи та шкіри* – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення; *з боку травного тракту* – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; *з боку серцево-судинної системи* – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; *з боку дихальної системи* – збільшення частоти дихання, відчуття стискання у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи; *з боку нервової системи* – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; *з боку кістково-м'язової системи* – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01 від 21.09.2015, №UA/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** *Розчин для ін'єкцій*. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника Такеда Австрія ГмбХ, Австрія). *Таблетки*. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та 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) 390-09-09. 1. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88 . 2. 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/1018/0077