



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



№ 3 (54)
вересень 2020 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633



Докторка медичних наук

Тетяна Насонова

**Пацієнт після інсульту:
що заважає
функціональному
відновленню?**

Читайте на сторінці **3**



Докторка медичних наук,
професорка

Тетяна Слободін

**Як не допустити
хронізації больових
синдромів?**

Читайте на сторінці **19**



Кандидат медичних наук

Дмитрий Русланов

**Психотерапія
супружеских
отношений**

Читайте на сторінці **24**



Кандидат фармацевтичних наук

Андрій Бойко

**Сучасні інфузійні препарати
для лікування розсіяного
склерозу в Україні:
клінічна ефективність,
безпека та економічні
аспекти застосування**

Читайте на сторінці **34**



Доктор медичних наук,
професор

Олег Чабан

**Прихована депресія
у пацієнтів соматичного
профілю**

Читайте на сторінці **37**

Життя з РРРС схоже на постійну боротьбу з бурею

Розраховуйте на стабільну ефективність та безпеку препарату Обаджіо® для вгамування бурі¹⁻⁵

Раз на добу
ОБАДЖІО
(терифлуномід)^{14 мг}
таблетки

- ОБАДЖІО® — препарат у формі таблеток, що приймається раз на день для терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
- ОБАДЖІО® забезпечує значне і стабільне зменшення частоти рецидивів, сповільнює прогресування інвалідизації та поліпшує показники активності хвороби за даними MRT. Загалом препарат переноситься добре, частота побічних явищ при його прийомі співставна з плацебо¹⁻³

РРРС — рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ОБАДЖІО® (AUBAGIO®)*

Склад: діюча речовина: терифлуномід; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить терифлуномід 14 мг; допоміжні речовини: ядро таблетки: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; оболонка таблетки: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк, макрогол, індигокармін (Е 132). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A31. **Фармакологічні властивості.** Фармакокінетика. Терифлуномід — імуномодулюючий засіб з протизапальними властивостями, що селективно та оборотно інгібує мітохондріальний фермент дигідроорататдегідрогеназу (ДГДГ). **Клінічні характеристики.** **Показання.** Препарат Обаджіо® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РС). **Протипоказання.** Печінковий цироз, вагітність, вагітність до дітородження або до будівлі з допоміжних речовин, перелік яких наведено у розділі «Склад». Також порушення функції печінки клас С за класифікацією Чайлда-Пью. Вагітність. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійні методи контрацепції під час лікування терифлуномідом і після його закінчення, поки рівень препарату у плазмі крові залишається вище 0,02 мг/л. Необхідно виключити вагітність до початку лікування препаратом. Період годування груддю. Тяжкі імунodefіцітні стани, наприклад, синдром набутого імунodefіциту (СНІД). Значущі порушення функції червоного кісткового мозку або значуща анемія, лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія. Тяжка активна інфекція, до одужання. Тяжке порушення функції нирок, що потребує діалізу, оскільки досвід клінічного застосування препарату за таких обставин наразі недостатній. Тяжка гіпопротейнемія, наприклад, при нефротичному синдромі. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Обаджіо® становить 14 мг перорально один раз на добу. Таблетки необхідно ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю води. Обаджіо® можна приймати незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (частота ≥ 1/10) у пацієнтів, які приймали препарат Обаджіо® в дозі 14 мг в рамках плацебо-контрольованих досліджень, були головний біль, діарея, підвищення рівня аланінамінотрансферази, нудота та апатія. **Упаковка.** №28 (14×2); по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у blister'і з алюмінію; по 2 blister'и вкладають у упаковку типу гаманця; кожна упаковка типу гаманця розміщена у захисному футлярі; по 1 упаковці типу гаманця у футлярі вкладають у картонну коробку. №84 (14×6); по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у blister'і з алюмінію; по 2 blister'и вкладають у упаковку типу гаманця; кожна упаковка типу гаманця розміщена у захисному футлярі; по 3 упаковки типу гаманця у футлярі вкладають у картонну коробку. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санофі Вінтроп Індустрія, Франція / Sanoft Winthrop Industrie, France.

Посилання. **1.** Інструкція для медичного застосування препарату Обаджіо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 14 мг, Р.П. № UA/13689/01/01. Наказ МОЗ України №1942 від 13.09.2019. **2.** O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011;365(14):1293-1303. **3.** O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. Neurology. 2016;86(10):920-930. **4.** Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(3):247-256. **5.** Karpas L, Freedman MS, Comi G, et al. Teriflunomide efficacy on annualized relapse rate and expanded disability status scores: 2.5-year follow-up in the TOWER extension study in patients with relapsing MS. Poster presented at the 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); October 7-10, 2015; Barcelona, Spain. Poster P1099.

* Інформацію подано скорочено. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату ОБАДЖІО®¹
Інформація про лікарський засіб для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, медичних та фармацевтичних працівників.

Дата першого використання — 12.06.2020
©2020 Всі права захищено та належать ТОВ "Санофі-Авентіс Україна"
Права на фотозображення належать компанії "Джензайм Корпорейшн" (Genzyme Corporation)

МАТ-UA-2000064

МІЛДРОНАТ®

Meldonium

Стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи*

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу*

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!



* Інструкції для медичного застосування Мілдронат®.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Мілдронат®. Склад Мілдронат®: діюча речовина: meldonium; 5 мл розчину (1 ампула) містять мельдонію 0,5 г; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій; 1 капсула тверда містить 500 мг мельдонію. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, капсули. **Фармакотерапевтична група.** Розчин для ін'єкцій – інші кардіологічні препарати. Код АТХ C01E B22. **Показання.** У комплексній терапії наступних захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Спосіб застосування та дози.** Доза становить 500–1000 мг, а один раз або розподіляючи її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Побічні реакції.** Часто: алергічні реакції*; головні болі, диспепсія, дисліпідемія. Рідко: підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. Детально: див. Інструкцію для медичного застосування Мілдронат®. **Виробник.** АТ «АС «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Мілдронат®. Р.П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №10 – UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р.П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №20 – Р.П. UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р.П. Мілдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 – UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020. Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозиумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Мілдронат® та проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 06.2020



www.mildronat.ua

Представництво «АС «Гріндекс» в Україні:

03040, м. Київ, вул. Красилівська, 11, офіс 3.

Телефон: +38 (044) 498-42-32

E-mail: info@grindeks.ua

Grindex

Здоров'я. Традиції. Якість

©Grindeks, 2020

Пацієнт після інсульту: що заважає функціональному відновленню?

Щорічна міжнародна неврологічна конференція «XII Нейросимпозіум» була успішно проведена 8-10 вересня 2020 року в Одесі в очному форматі та додатково транслювалась у режимі онлайн. Цей науковий захід сприяв поширенню знань щодо новітніх досягнень у неврології та просвіті представників медичної спільноти. Доповідь, присвячену новим можливостям подолання наслідків найбільш грізного порушення функціонування мозку – інсульту, представила доцентка кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н. Тетяна Іванівна Насонова.

Т.І. Насонова статистично обґрунтувала значну актуальність глобальної проблеми інсульту, що у 25% випадків розвивається у віці до 65 років. Після перенесеного інсульту 40% становлять особи молодше 55 років із помірним та тяжким ступенем інвалідизації, лише 10-20% повертаються до праці (8% зберігають професійну придатність), 20-43% потребують стороннього догляду, а в 25% до кінця першого року виникає деменція (Phipps et al., 2011; Grimaud et al., 2011).

Основні постінсультні синдроми включають:

1. Синдром верхнього рухового нейрона (наявний у 88% пацієнтів), що клінічно маніфестує у вигляді порушення функції ходьби,

паралічу та парезу, зміни м'язового тону (спастичність).

2. Больовий синдром (48-80% осіб страждають на хронічний біль), що частіше асоційований зі спастичністю (Bowler et al., 2002; Kase et al., 1998).

3. Когнітивні (у 40-70% хворих) та афективні розлади – постінсультна патологічна втома, тривога, апатія, депресія (у 30-68%) (Burvil et al., 1995; Leys et al., 2005).

Відомо, що когнітивні та психоемоційні порушення після інсульту уповільнюють відновлення неврологічних функцій, погіршують прогноз і якість життя пацієнтів, збільшують тривалість госпіталізації, підвищують ризик повторного

інсульту і смерті. Факторами розвитку когнітивних порушень і сповільненого відновлення рухів після інсульту є (Дамулін, 2002):

- особливості преморбідного когнітивного статусу;
- локалізація вогнища;
- ініціація дегенеративних процесів внаслідок нейрозапалення при інсульті (рівень експресії цитокінів, дисбаланс про- та антиінфламаторних систем, що особливо актуально у разі COVID-19);
- інсульт в анамнезі;
- блокада глімфатичної системи (гліальних клітин, що виконують функцію самоочищення мозку);
- виснаження перфузійного резерву;
- мультиінфарктне ураження.

Лекторка торкнулася питання результативності та ефективності методів терапії інсульту. Сучасні дослідження свідчать, що довгостроковий результат після реперфузійного лікування є відносно сприятливим, у пролікованих пацієнтів поліпшуються сила і функції рук порівняно з контрольною групою. Проте емоційні та когнітивні проблеми зберігаються. Через п'ять років 44% хворих були залежними від сторонньої допомоги саме внаслідок когнітивних порушень (Muhr et al., 2017). У дослідженні L.J. Broome et al. (2016) встановлено, що тромболізис не впливав на когнітивні функції в короткостроковому і віддаленому періодах. Виключення становили порушення функції мови та синдром ігнорування, що поліпшувалися, але пізніше ефект нівелювався.

На жаль, сучасні можливості когнітивної реабілітації обмежені. В огляд A. Bahar-Fuchs et al. (2013) було включено 11 рандомізованих клінічних випробувань, в яких проводили аналіз ефективності когнітивних тренувань, і лише одне з них показало обнадійливі результати. Проте методики нейрореабілітації не мають бути ігноровані за таких патологій, як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, стан після гострого порушення мозкового кровообігу.

Застосування можливих потенційно та достовірно ефективних методів нейрореабілітації є виправданим. Так, 2012 р. дослідники із клініки Мейо (США) вперше описали лікворний шлях елімінації з мозку продуктів обміну, що функціонує переважно під час сну (Liff et al., 2014). Глімфатична система є дренажною та допомагає виводити продукти метаболізму, що накопичилися у паренхімі мозку протягом дня (наприклад, β-амілоїд).

Нейрони, гліальні і судинні клітини функціонально тісно пов'язані і формують особливі «нейроваскулярні одиниці», порушення роботи яких проявляється ендотеліальною дисфункцією (Benarroch, 2007). З іншого боку, деякі клінічні фактори впливають на відновлення пацієнтів після інсульту. Синдроми неглекту (зорово-просторових порушень) і «відштовхування» значною мірою погіршують реабілітаційний прогноз та потенціал пацієнтів, що перенесли інсульт (Karnath et al., 2002; Roller, 2004).

Не менш вагомою з точки зору порушення реабілітації можливі успішної реабілітації є проблема постінсультної астенії, що виникає навіть при незначних навантаженнях, зберігається протягом тривалого часу, не зменшується після відпочинку та розвивається приблизно у 53-77% пацієнтів (Togres-Harding, 2005; Staub, 2007).

Т.І. Насонова наголосила на тому, що наявність серцево-судинних факторів ризику, як-то ожиріння, куріння, зловживання алкоголем, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, нерациональне харчування, протягом 10 років у середньому віці (20-60 років) є вагомим фактором розвитку не лише інфаркту та інсульту, але й когнітивних порушень, які можуть сягнути ступеня деменції (Diener, 2011).

Щодо питання реабілітації, ранніх втручань при інсульті, головними напрямками є застосування збагачення оточення та мультимодальної стимуляції («дзеркальна терапія», ментальне тренування, віртуальна реальність), неінвазивної стимуляції мозку (стимуляція постійним током, транскраніальна магнітна стимуляція, залучення робіт)



Т.І. Насонова

та фармакотерапія (статири, антидепресанти, модулятори функцій мембран, нейропротекція).

Оптимістичним є факт спонтанного самостійного відновлення після інсульту. В 16-42% пацієнтів протягом 6-10 тижнів відбувається значне поліпшення стану, що не пов'язано зі статтю, віком, домінують півкулею, підтипом інсульту, характером лікування. Предиктором покращання є зменшення неврологічного дефіциту в перший тиждень після інсульту (Kwakkel et al., 2007).

Безумовно, в арсеналі лікаря є допоміжні медикаментозні методи, що підвищують шанси на повноцінне відновлення після інсульту. В даному контексті спікерка привернула увагу до препарату **Мілдронат®** (мельдонію дигідрат) виробництва АТ «Тріндекс», що здійснює терапевтичний вплив завдяки (Котов та співавт., 2015):

- оборотному конкурентному інгібуванню γ-бутиробатаінгідроксилази;
- індукції біосинтезу NO;
- поліпшенню ендотеліальної функції, сповільненню агрегації тромбоцитів, збільшенню еластичності еритроцитів, зменшенню периферичного опору без ефекту «обкрадання» (вазопротекції);
- зниженню рівня карнітину;
- інгібуванню β-окислення жирних кислот, стимуляції окислення глюкози;
- відновленню транспорту АТФ, оптимізації споживання кисню, запобіганню ушкодженню клітинних мембран (цитопротекції).

Мілдронат® є унікальним у плані реалізації одночасно принаймні п'яти функцій: він є антигіпоксантом, енерго-, вазокоректором, цитопротектором та антиоксидантом (Шишкова, 2018). Препарат гармонійно зіставляється з потребами пацієнта, який переніс інсульт, для запобігання розвитку синдрому неглекту, постінсультної астенії, функціональних порушень, інвалідизації та зниженню якості життя. Результати основних досліджень ефективності препарату Мілдронат® представлені в таблиці 1.

Доповідкачка сформулювала висновки основних досліджень ефективності препарату Мілдронат®:

1. Застосування препарату сприяє поліпшенню показників за модифікованою шкалою Ренкіна та NIHSS, індексу Бартел через 21 день у 87% пацієнтів групи втручання (Максимова та співавт., 2019).

2. Терапія зменшує ступінь церебральної гіперперфузії в лобному, тім'яному та скроневому сегментах (Максимова, 2009).

3. У ранньому відновному періоді препарат чинить широкий спектр позитивних ефектів (табл. 2), що стосується пізнього відновного періоду – сприяє поліпшенню орієнтації та пам'яті, стійкості та ходи (Дамулін, 2013).

Підсумовуючи, спікерка зазначила, що патологія гострого порушення мозкового кровообігу є результатом мультифакторного впливу, може «ховатися» за безліччю клінічних масок та потребує залучення широкого спектра терапевтичних і реабілітаційних заходів. Один із варіантів ефективного медикаментозного впливу – застосування препарату Мілдронат®, який призначають за такою схемою залежно від індивідуального випадку:

1. Гостра фаза порушення мозкового кровообігу або хронічна недостатність мозкового кровообігу: 500-1000 мг в/в протягом 10-14 днів із подальшим переходом на пероральне приймання.

2. Підгостре порушення мозкового кровообігу: 500-1000 мг перорально протягом 4-6 тижнів.

3. Хронічне порушення мозкового кровообігу: 500-1000 мг перорально протягом 4-6 тижнів, повторні курси (зазвичай 2-3 рази на рік) можливі після консультації.

Підготувала **Маргарита Марчук**

Автор	n	Схема призначення	Доза	Результат
З.А. Сусліна, 2005	45	21 день в/в	500 мг	↑ активності ендогенних антиоксидантів ↑ психічної та інтелектуальної діяльності
С.М. Вінничук, 2006	53	10 днів в/в 3 тижнів п/о	500 мг	↑ показників мозкового кровообігу Нормалізація неврологічного статусу ↑ активності ендогенних антиоксидантів
М.Ю. Максимова, 2009	60	21 день в/в 8 тижнів п/о	1000 мг	↑ церебральної перфузії ↓ ступеня неврологічних порушень ↑ активності ендогенних антиоксидантів ↑ психічної та інтелектуальної діяльності
S. Groppe, 2012	72	10 днів в/в 20 днів п/о	1000 мг 750 мг	Поліпшення неврологічного статусу
Y. Zhu et al., 2013	225	14 днів в/в	500 мг	Нормалізація неврологічного статусу (шкала Ренкіна, індекс Бартел, NIHSS)
А.А. Абдулаєв, 2014	46	10 днів в/в	1000 мг	Усунення реполяризаційних порушень на ЕКГ ↓ частоти екстрасистол, пізніх потенціалів шлуночків та епізодів безбольової ішемії міокарда
С.В. Котов, 2015	114	10 днів в/в 3 тижнів п/о	1000 мг 250 мг	↓ ступеня неврологічного дефіциту ↑ рухової та повсякденної активності
М.Ю. Максимова, 2019	60	21 день в/в 8 тижнів п/о	1000 мг	↓ ступеня неврологічного дефіциту ↑ активності ендогенних антиоксидантів ↑ психічної та інтелектуальної діяльності

Примітки: п – кількість пацієнтів; в/в – внутрішньовенно; п/о – перорально; NIHSS – шкала тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США; ЕКГ – електрокардіограма.

Автор	n	Схема призначення	Доза	Результат
М.Ю. Максимова, 2009	60	21 день в/в 8 тижнів п/о	1000 мг	↓ ступеня неврологічних порушень ↑ активності ендогенних антиоксидантів ↑ психічної та інтелектуальної діяльності
А. Ветра, 2012	60	4 тижнів п/о	1000 мг	Регрес вогнищевих уражень головного мозку ↑ фізичної працездатності Відновлення загальної функціональної незалежності
С.В. Котов, 2015	114	10 днів в/в 3 тижнів п/о	1000 мг 250 мг	↓ ступеня неврологічного дефіциту (за шкалою NIHSS) ↑ рухової та повсякденної активності (за модифікованою шкалою Ренкіна)
В.Н. Шишкова, 2018	281	45 днів п/о	1000 мг	Відновлення функції мови у пацієнтів із постінсультною афазією
В.Н. Шишкова, 2019	60	45 днів п/о	1000 мг	↑ рівня концентрації маркера нейропластичності – циліарного нейротрофічного фактора
В.Н. Шишкова, 2019	45	45 днів п/о	1000 мг	↓ концентрації маркера розвитку ішемії в ЦНС – антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів глутамату, що свідчить про: зменшення ішемічного ураження ЦНС, поліпшення прогнозу щодо розвитку повторних інсультів, збільшення відновного потенціалу
М.Ю. Максимова, 2019	60	21 день в/в 8 тижнів п/о	1000 мг	↑ психічної та інтелектуальної діяльності (загальна активність, увага, збільшення темпу виконання завдань, перемикання, поліпшення пам'яті)
М.Ю. Максимова, 2020	60	21 день в/в 8 тижнів п/о	1000 мг	Поліпшення функції міокарда Зниження рівня NT-proBNP

Примітки: п – кількість пацієнтів; в/в – внутрішньовенно; п/о – перорально; NIHSS – шкала тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США; NMDA – N-метил-D-аспартат; NT-proBNP – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду.

Здоров'я України® МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



VIII Міжнародна
науково-практична конференція

**Психіатрія XXI століття:
глобальний вплив
на сучасне суспільство
та нові практики на місцях**



**25–27/11/2020
КИЇВ, УКРАЇНА**

www.projects-inn.com/psyconference2020/



Місце проведення:
Конгрес отель Puschka,
Київ, Україна
<http://puscha-hotel.com.ua>

З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ

Пацієнт після інсульту: що заважає функціональному відновленню?	3
Актуальні питання неврології: що являє собою істинний розсіяний склероз, як виміряти атрофію мозку та проникнути в епіцентр нейрозапалення	9
Нейросимпозіум 2020: обмін досвідом ведення пацієнтів із неврологічними проблемами	17
Як не допустити хронізації больових синдромів? Т.М. Слободін	19
Біль у спині: сучасний погляд на патогенез та лікування В.М. Міщенко, К.В. Харіна	27
Сучасні інфузійні препарати для лікування розсіяного склерозу в Україні: клінічна ефективність, безпека та економічні аспекти застосування А.І. Бойко	34
Клінічна користь електроенцефалографії в діагностиці та моніторингу епілепсії у дорослих	39
Коли хвороба Паркінсона виходить з-під контролю	43
Сила природних компонентів для потрійного захисту від цереброваскулярної патології	47
Застосування фармакотерапії та пов'язаний із нею ризик падінь в осіб похилого віку	53

ПСИХІАТРІЯ

Диференційний підхід у терапії пролонгованими антипсихотичними засобами	20
Аналіз переведення пацієнтів із шизофренією з пероральної форми рисперидону або паліперидону на паліперидону пальмітат у реальних клінічних умовах	33
Атипові антипсихотики у стратегії лікування резистентних депресій С.Г. Бурчинський	44
Персоніфікований підхід до терапії шизофренії	49
Настанови щодо ведення пацієнтів із депресією в умовах первинної ланки охорони здоров'я	50

ПСИХОТЕРАПІЯ

Психотерапія подружеских отношений Д.В. Русланов	24
---	----

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Неврологічні прояви COVID-19.	11
Ефективність комплексної терапії з використанням піримідинових нуклеотидів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною полінейропатією	15
Діагностика депресії як важлива частина комплексної людино-орієнтованої допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам в Україні Я. Лопатіна, А.-М. Жакович, Г. Каландія, А. Момотюк, О. Надута-Скринник	31
Прихована депресія у пацієнтів соматичного профілю	37

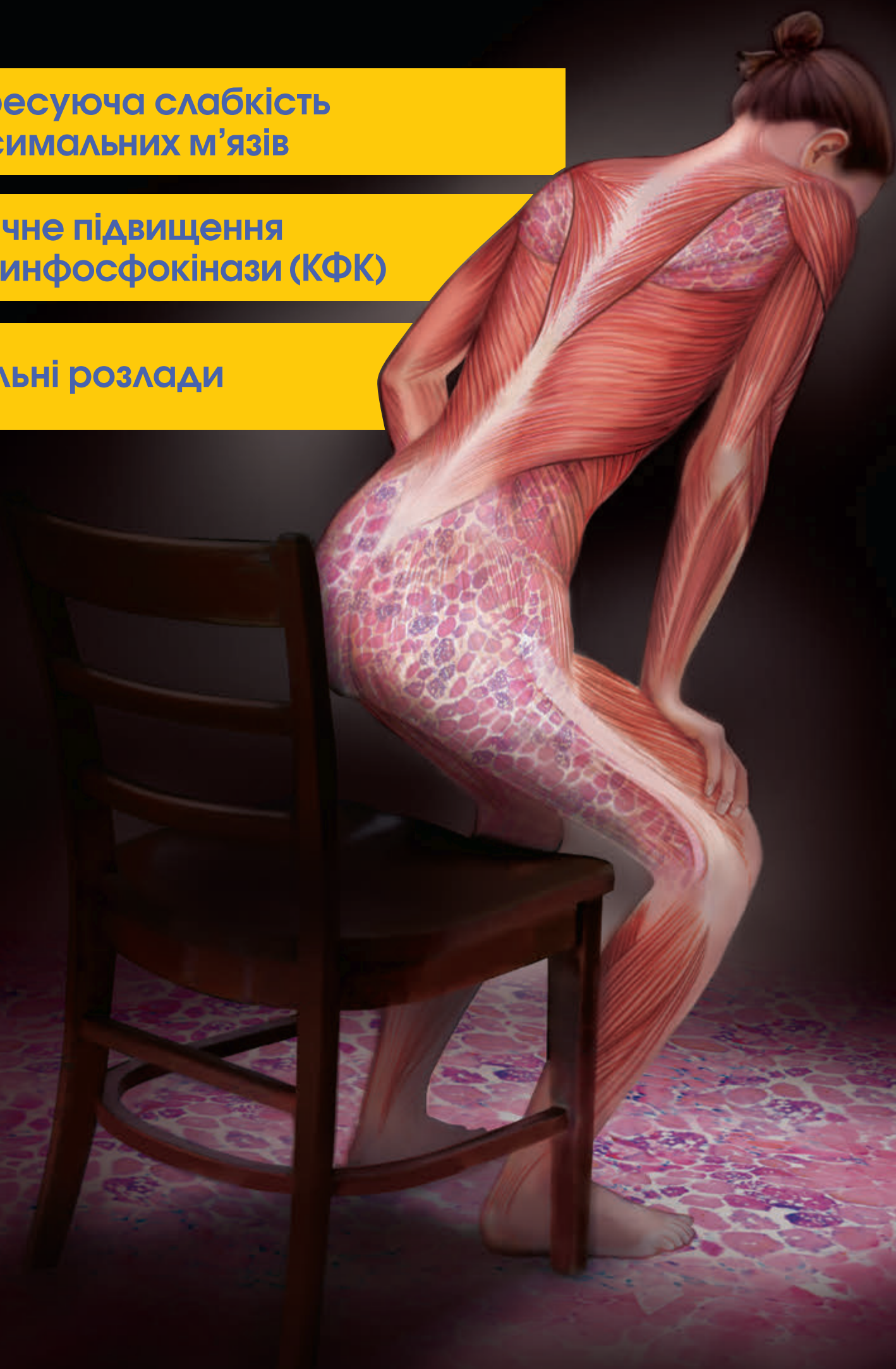
ІНСУЛЬТ

Шляхи ефективної корекції дисфагії як підступного ускладнення інсульту Н.М. Чемер	23
--	----

Прогресуюча слабкість
проксимальних м'язів

Незначне підвищення
креатинфосфокінази (КФК)

Дихальні розлади



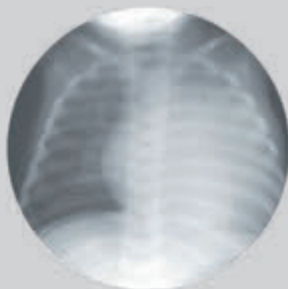
ЯКИЙ ДІАГНОЗ ВСТАНОВИТЕ ВИ?

Див. наступну сторінку





**Симптомо-
комплекс
«МЛЯВОЇ ДИТИНИ»**



Кардіомегалія
(у дітей
до 1 року життя)



**Симптом
Говерса**



**Прогресуюча
слабкість
проксимальних
м'язів**



**Крилоподібні
лопатки**



**Дихальні
розлади**

ЦЕ МОЖЕ БУТИ ХВОРОБА ПОМПЕ

**Нервово-м'язове захворювання,
для якого існує лікування в Україні²**

**ДОПОМОЖІТЬ ПАЦІЄНТУ
ВЧАСНО ПОЧАТИ ЛІКУВАННЯ —
ДІАГНОСТУЙТЕ ХВОРОБУ ПОМПЕ**

ДІАГНОСТИКА ХВОРОБИ ПОМПЕ

ЯКЩО У ВАШОГО ПАЦІЄНТА Є ОДИН, АБО ДЕКІЛЬКА
СИМПТОМІВ, ПОЧНІТЬ ЗІ ШВИДКОГО ТА ДОСТОВІРНОГО
АНАЛІЗУ ЗА МЕТОДОМ СУХОЇ ПЛЯМИ КРОВІ (DBS):

- ▶ **ШВИДКО**
- ▶ **ЛЕГКО**
- ▶ **БЕЗКОШТОВНО
ДЛЯ ПАЦІЄНТА**

З ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ЗВЕРНІТЬСЯ ДО:
Ярослав Загоруй, тел. (050) 358-42-14*;
Ігор Нагребецький, тел. (050) 382-37-84*

Література: 1. van der Ploeg A et al. Pompe's Disease / Lancet 2008; 372:1342-1353. 2. Современные возможности лечения нейромышечных заболеваний / Здоров'я України; № 1 (44), березень 2018 р. С. 11-12

Відданість проблемі пацієнтів із хворобою Помпе

Протягом 30 років Sanofi Genzyme розвиває та забезпечує програми та послуги для пацієнтів, які страждають на рідкісні дегенеративні захворювання. Акцентуючи увагу на рідкісних захворюваннях і розсіяному склерозі, ми присвятили себе покращенню життя пацієнтів та їхніх сімей.

* Вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Адреса: вул. Жилянська, 48-50А, м. Київ 01033.

Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01.

SANOFI GENZYME



MAT-UA-2000409
28.08.2020

sanofi.ua
pompe-disease.com.ua



Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- 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
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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 та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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. Корпачев**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- 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. Пасечнікова**, 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, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., 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 України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»

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

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

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
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 ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»,
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/50.

Підписано до друку: жовтень 2020 р.
Замовлення № 0566
Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво KB № 14866-3837P 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 2021 РІК!

Здоров'я[®] України[®]
Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28 (29)

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер
«Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»

Передплатний індекс — 37633
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати — 420,00 грн

- Для редакційної передплати на видання необхідно:
- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
UA763218420000026002053017873 в АТ КБ «Приватбанк», МФО 321842, код ЄДРПОУ 41393830;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28 (29)
e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр/р UA 763218420000026002053017873 Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 321842 Платник: _____ П.І.Б. _____ Поштовий індекс та адреса платника _____	Підпис платника _____ Дата « ____ » ____ 20 ____ р.
Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр/р UA 763218420000026002053017873 Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 321842 Платник: _____ П.І.Б. _____ Поштовий індекс та адреса платника _____	Підпис платника _____ Дата « ____ » ____ 20 ____ р.

Вид платежу	Період	Сума
Переплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»	 місяців (2021 р.)	
(передплатний індекс — 37633)		

Вид платежу	Період	Сума
Переплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»	 місяців (2021 р.)	
(передплатний індекс — 37633)		

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

ЦЕ ЇЇ ДВА КРОКИ ДО МЕТИ

Дія препарату Лемтрада —
у кожній значущій миті її життя

ПОКАЗАННЯ

Препарат ЛЕМТРАДА показаний як лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (RRPC).¹

Інформація щодо медичного застосування препарату
ЛЕМТРАДА (LEMTRADA®)*

Склад: діюча речовина: алемтузумаб; 1,2 мл концентрату містить алемтузумабу 12 мг; 1 флакон містить 12 мг алемтузумабу; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат [Е 339]; динатрію едетат дигідрат; калію хлорид [Е 508]; калію дигідрофосфат [Е 340]; полісорбат 80 [Е 433]; натрію хлорид; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакологічна група.** Імуносупресанти, селективні імуносупресанти. Алемтузумаб. Код АТХ L04A A34. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Алемтузумаб є гуманізованим моноклональним антитілом, отриманим за технологією рекомбінантної ДНК і націленим на глікопротеїн CD52. **Фармакодинамічні ефекти.** Препарат Лемтрада зменшує рівні циркулюючих Т- і В-лімфоцитів після кожного курсу лікування, при цьому найнижчі рівні цих клітин відмічаються через 1 місяць після курсу лікування. З часом відбувається репопуляція лімфоцитів, при цьому відновлення рівнів В-клітин, як правило, відбувається у межах 6 місяців. Нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, базофіли та природні клітини-кілери зазнають лише транзиторних змін під дією препарату Лемтрада. **Показання.** Препарат Лемтрада показаний як лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (RRPC), які належать до таких груп: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії прийимні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, або пацієнти зі швидкопрогресуючим тяжким рецидивуючо-

ремітуючим розсіяним склерозом, який визначається як 2 або більше інвалідізуючі рецидиви протягом одного року, з 1 або більше вогнищем ураження, яке накопичує гадоліній, на МРТ головного мозку або із суттєвим збільшенням загального об'єму вогнищ ураження у T2-зваженому режимі порівняно з даними попередньої нещодавно виконаної МРТ. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату. Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). Тяжка активна інфекція (до повного одужання пацієнта). Неконтрольована артеріальна гіпертензія. Наявність розшарування стінок артерій голови та шиї в анамнезі. Наявність інсульту в анамнезі. Наявність стенокардії або інфаркту міокарда в анамнезі. Відома коагулопатія або одночасне отримання антитромбоцитарної або антикоагулянтної терапії. Інші супутні аутоімунні захворювання (крім РС). **Побічні реакції.** Найбільш важливими небажаними реакціями є аутоімунні реакції (імуна тромбоцитопенічна пурпура, порушення з боку щитоподібної залози, нефропатії, цитопенії), асоційовані з інфузіями реакції та інфекції. Найбільш частими небажаними реакціями при застосуванні препарату Лемтрада [які спостерігалися у > 20% пацієнтів] були висипання, головний біль, пірексія та інфекції дихальних шляхів. **Дозування:** Рекомендована доза алемтузумабу становить 12 мг/добу і вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії у 2 курсах початкового лікування із застосуванням ще до 2 додаткових курсів лікування за необхідності. Максимальна добова доза відповідає одній інфузії. **Упаковка.** №1: по 1,2 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ДЖЕНЗАЙМ ЛІМІТЕД, Джензайм Ірланд Лмітед.

Для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату Лемтрада¹.

¹Інструкція для медичного застосування Лемтрада, концентрат для розчину для інфузій по 12 мг/1,2 мл. Наказ МОЗ України №1394 від 15.06.2020. РП № UA/17376/01/01.

*Інформацію подано скорочено. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату MAT-UA-2000508
Дата першого використання – 10.09.2020
©2020 Всі права захищено та належать ТОВ "Санofi-Авентіс Україна"
Права на фотозображення належать компанії "Джензайм Корпорейшн" [Genzyme Corporation]
Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, медичних та фармацевтичних працівників.

SANOFI GENZYME

ЛЕМТРАДА

алемтузумаб^{12мг}_{В/В}

Актуальні питання неврології: що являє собою істинний розсіяний склероз, як виміряти атрофію мозку та проникнути в епіцентр нейрозапалення

У травні 2020 р. у віртуальному форматі відбувся шостий конгрес Європейської академії неврології (EAN). У масштабній неврологічній онлайн-конференції взяли участь понад 42 500 неврологів з усього світу. У межах конгресу були детально розглянуті актуальні питання, пов'язані з COVID-19, розсіяним склерозом, порушенням мозкового кровообігу, головним болем, нервово-м'язовими захворюваннями тощо. Крім того, були представлені дані досліджень про вплив забрудненого повітря на ризик розвитку розсіяного склерозу (РС) та порушень сну, а також синдрому неспокійних ніг у пацієнтів, які одужали від інсульту, на ймовірність повторних цереброваскулярних подій. Виступи, ґрунтовані на аналізі сучасних рекомендацій та терапевтичних підходів, являли собою майстер-класи для фахівців у галузі охорони здоров'я. Представляємо до вашої уваги огляд симпозиуму EAN 2020, що пройшов під керівництвом провідних науковців світового рівня та фахівців у сфері лікування пацієнтів із РС.

Істинний РС: альтернативний погляд на патогенез захворювання та відповідна стратегія



Професор неврології Гевін Джованноні (Gavin Giovannoni) з Інституту Бартса й Лондонської школи медицини та стоматології, Лондонського університету королеви Марії та Університетського коледжу лондонських лікарень Національної служби охорони здоров'я мав честь презентувати серію симпозиумів під егідою компанії Sanofi Genzyme. Спікер приділив поглиблену увагу досі нерозв'язаним проблемам та незадоволеним потребам у неврології.

Професор наголосив на важливості прогнозування результатів терапії пацієнтів із РС. Очевидно, що базовий стан організму, кількість та якісна характеристика рецидивів захворювання впливають на кінцеві наслідки. Зовнішні втручання, зокрема терапевтична стратегія, можуть змінити прогноз хвороби. Так, прогноз довгострокового результату при РС базується на критеріях Прентіса для сурогатної кінцевої точки, як-то (Prentice, 1989):

- базові вимірювання;
- зміни, диференційовані за часом вимірювання;
- зміни, спричинені зовнішніми силами (терапія).

Втім, у разі розвитку РС проблема виникає при порівнянні кінцевої точки у групах втручання та плацебо: збільшення об'єму вогнищевих запальних уражень головного мозку (ГМ) та активність запалення за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) не можуть бути рівноцінно референтними — у групі плацебо зазначені характеристики не передбачають кінцевого результату.

За словами Гевіна Джованноні, лише три клінічні дескриптори можуть пояснити перебіг захворювання у всіх пацієнтів із РС (Lubline, 2014; Kappos et al., 2018):

1. Рецидив із повним одужанням.
2. Погіршення, пов'язане з рецидивом.
3. Прогресування інвалідності незалежно від релапсної активності (PIRA).

На думку доповідача, істинний РС — це прогресування захворювання незалежно від запальної активності, яке виявляється при визначенні ступеня інвалідизації під час клінічних випробувань. Тобто очевидно, що є погіршення, пов'язані з рецидивами, коли загострюються клінічні прояви. Вони чітко виражені, а відновлення у таких випадках є неповним. Є також погіршення, які відбуваються незалежно від рецидивів, частіше в осіб із первинно-прогресуючим захворюванням, у яких немає проявів рецидивів, або ж вторинно-прогресуючого патологію без рецидивів, або ж це відбувається в період між ними. Саме у таких випадках використовують поняття PIRA.

Акцентування уваги на терміні PIRA останнім часом є принциповим у плані розуміння патогенезу РС та розроблення новітніх ефективних терапевтичних втручань. За даними L. Kappos et al. (2018), на випадки PIRA припадає 66% від загального прогресування інвалідності за РС.

PIRA є доказом постулату: атрофія ГМ відбувається на всіх стадіях захворювання (Amato et al., 2012; De Stefano et al., 2010). Істинний РС — це процес інтегрованого пошкодження органів-мішеней, що проявляється атрофією всього ГМ або сірої речовини.

Результати досліджень пацієнтів з усієї Європи доводять, що не має значення, на якій стадії РС перебуває пацієнт: за маніфестації клінічно ізолюваного синдрому (KIC), рецидивуючо-ремітуючого (PPRC), вторинно-прогресуючого (ВПРС) чи первинно-прогресуючого РС (ППРС) процес втрати об'єму ГМ є порівняним упродовж всього перебігу захворювання. Погіршення клінічної картини під час загострення РС можна пояснити виснаженням компенсаторних механізмів під час активної фази хвороби, що піддається детекції клінічними та інструментальними методами.

Таким чином, за істинним РС криється пошкодження органу, безлічі нейронів та аксонів, що відбувається на ініціальній стадії РС та проходить з однаковою швидкістю протягом усього захворювання. Як доказ цього професор навів дані пацієнтів із радіологічно ізолюваним синдромом, в яких підтверджено ідентичний рівень когнітивних порушень при порівнянні з особами зі встановленим РС та виявлено чітку відмінність від показників нормальних суб'єктів (Lebrune et al., 2010).

Тож наведені дані свідчать, що істинний РС існує від самого початку захворювання, та є потреба в обстеженні ГМ за допомогою чутливіших методів, щоб охопити

й діагностувати втрату об'єму ГМ і всі значущі когнітивні порушення, пов'язані з РС.

Кореляція між втратою об'єму ГМ та функціонуванням при РС простежується за рахунок таких довгострокових наслідків:

- зниження фізичної функції за шкалою інвалідності EDSS, тестом на вимірювання швидкості ходьби T25WF (Ontaeda et al., 2012);
- погіршення когнітивних функцій за шкалою оцінки швидкості обробки інформації PASAT, тестом на зіставлення символів і цифр SDMT (Ontaeda et al., 2012; Amato et al., 2001);
- зменшення якості життя за опитувальником SF-36 та шкалою EQ-5D, шкалою оцінки втоми FAMS (Mowry et al., 2009);
- зниження рівня зайнятості (Tahid et al., 2015).

Зрозумілим стає важливість терапевтичних методів, присвячених максимальному відтермінуванню пошкодження органів-мішеней та здатних впливати на процес втрати об'єму ГМ. За даними пост-аналізу даних плацебо-контрольованого дослідження TEMSO доведено, що призначення терифлуноміду в дозі 14 мг зменшує швидкість втрати об'єму ГМ в пацієнтів із РС порівняно з плацебо (Radue et al., 2017). Професор Гевін Джованноні акцентував увагу на тому, що зменшення запальної активності за РС зумовлює затримку втрати об'єму ГМ, а втрата його об'єму впродовж поточного року, ймовірно, є наслідком активності хвороби протягом останніх 2-3 років.

Саме тому аналіз ефективності алетмизумабу в дослідженні CARE-MS II, присвяченому визначенню щорічної зміни рівня фракції паренхіми ГМ, показав, що на 3-му і 4-му роках показник втрати об'єму ГМ у середньому коливається в межах 0,1-0,2% (Pelletier et al., 2017). Це відповідає нормальному діапазону значень для популяції осіб віком від 35 років. Щодо адекватної оцінки ефективності лікування, використання кількості рецидивів та активності за даними МРТ, на жаль, не є перспективним.

Цікавий феномен відзначено за результатами III фази дослідження ефективності офатумумабу — препарату на основі людських моноклональних антитіл до поверхневого антигену CD20. Офатумумаб при порівнянні з терифлуномідом сприяв значному зниженню:

- річного коефіцієнту рецидивів, різниця на користь офатумумабу становила приблизно 55%;
- кількості уражень, які виявляються за допомогою МРТ у T1-режимі з контрастуванням гадолінієм;
- 3- і 6-місячного погіршення інвалідності на 33%.

Проте між пацієнтами, які отримували терифлуномід та офатумумаб, не було виявлено різниці у зміні маркера ураження органа-мішені — показника втрати об'єму ГМ від вихідного рівня до 12-місячного терміну (Hauser et al., 2019).

Тліючий РС

Якщо провести паралель із лісом, що охоплений полум'ям, загострення РС є пеклом, яке палає та знищує структури ЦНС. Однак ділянки, вкриті попелом, можна порівняти із зонами, ураженими внаслідок поширеного запального патологічного процесу при РС — саме у них відбувається латентна атрофія. Патологічні фактори тліючого РС (Laulo, Mosse, 2018; Huhn et al., 2019):

- демієлінізація;
- активація вродженого імунітету (макрофаги/мікроглія);
- запуск адаптивного імунітету (плазматичні та В-клітини);
- хронічне окисне пошкодження;
- накопичення пошкоджень мітохондрій;
- накопичення заліза, пов'язане з віком;
- дефіцит енергії;
- старіння;
- вірусна інфекція.

За словами професора, «терапевтична піраміда», компоненти якої націлені на специфічні для РС мішені, включає:

1. Основні: протизапальні засоби.
2. Додаткові: препарати, що застосовують із метою нейропротекції, ремієлінізації, нейрореставрації.
3. Заходи боротьби зі старінням: відмова від куріння, належна фізична активність, нормальний режим харчування (обмеження калорійності, інтервальне голодування, кетогенна дієта), боротьба з інфекціями (як-то пародонтоз, синусити, інфекції респіраторної та сечостатевої систем), контроль приймання супутніх ліків (антихолінергічні засоби, метформін), забезпечення соціального капіталу, подолання соціальної ізоляції, оздоровлення.

Тож, на думку доповідача, слід фокусуватися на процесах, які спричиняють тліючий РС. Наразі за допомогою сучасних

протизапальних засобів (алемтузумаб, наталізумаб, офтатумумаб) можливо надзвичайно ефективно запобігати рецидивам, що не супроводжуються запальною активністю за даними МРТ. Очевидно, за тліючого РС необхідно забезпечити нейропротекцію, ремієлінізацію та нейрореставрацію. До того ж слід контролювати захворювання в логістичному аспекті та націлюватися на механізми, які знаходяться поза межами «простору РС», але впливають на старіння. До таких заходів належать зміна способу життя, боротьба з супутніми захворюваннями, обов'язкова відмова від куріння, регулярні фізичні навантаження, дотримання дієт, які сприяють нейропротекції (активація олігодендроцитарних клітин-попередників для ремієлінізації пошкоджених аксонів). Потрібно агресивніше лікувати такі коморбідності, як артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет. Окрім того, інфекції можуть прискорювати погіршення інвалідності.

Підсумовуючи, професор підкреслив, що істинний РС — це явля не лише активний РС, пов'язаний із рецидивом аксонального пошкодження, запалення та вогнищевою активністю за даними МРТ. Тліючий РС є рушійною силою пошкодження ЦНС, що реалізується за рахунок уповільненої нейродегенерації, асоційованої з рецидивом, постзапальної нейродегенерації, старіння, демієлінізації, активації мікроглії, реакції плазматичних клітин, ролі супутніх захворювань, браку фізичної активності й належної дієти та проявляється прогресивною і незворотною втратою речовини ГМ.

Тліючий РС — це набагато складніший процес, ніж той, на який спрямовується погляд при рецидиві та появі активності за даними МРТ. За істинного РС такий процес «тління» призводить до пошкодження кінцевих органів та втрати об'єму ГМ незалежно від рецидивів. Лікування має виходити за межі активного запалення, бути спрямованим на «тліючу» патологію: специфічні для РС цілі (плазматичні, інтратекальні В-клітини, вроджений імунітет) та мішені, що мають до РС опосередковане відношення (механізми старіння тощо).

Втрата об'єму ГМ або реальні перспективи мозку в умовах РС



Генеральний директор Центру аналізу медичних зображень (Базель, Швейцарія), доктор медицини Йєнс Вюрфель (Jens Wuerfel) детально розглянув проблему втрати об'єму ГМ при РС. За словами доповідача, вона починається рано, часто у фазі неактивної хвороби. Втім, даний процес пов'язаний із прогресуванням патології та когнітивними порушеннями. У здорових осіб втрата об'єму ГМ починається вже у підлітковому віці та триває

протягом усього подальшого життя (Fotinos et al., 2008). У пацієнтів із РС вона прогресує швидше (0,5-1,35% порівняно зі здоровими людьми — 0,1-0,3%) (De Stefano et al., 2014). Атрофія ГМ прогресує протягом розвитку РС незалежно від перебігу основного захворювання.

Доповідач навів дані випробувань TEMSO та TOPIC, які вказують, що атрофія може зменшитися при лікуванні терифлуномідом у дозі 14 мг (Radue et al., 2017; Zivadinov et al., 2018). За результатами досліджень CARE-MS I та CARE-MS II, зниження швидкості атрофії можна досягти довгостроково, наприклад, після терапії алетмизумабом (Montalban et al., 2019; Comi et al., 2019).

Повторний аналіз дослідження TEMSO свідчить, що застосування терифлуноміду зумовлює зменшення кількості нових вогнищ, які виявляють при проведенні МРТ у режимі T2W, частоти рецидивів (на 38,5%) та прогресування атрофії ГМ (втрати об'єму) на 51,3% протягом двох років. Також встановлено, що ступінь втрати об'єму ГМ значно корелює з наслідками щодо тривалої непрацездатності (Springer et al., 2019).

Як можна кількісно визначити втрату об'єму мозку?

Існують прості візуальні засоби для визначення атрофії, такі як вимірювання діаметрів шлуночків та їхньої кореляції з діаметром черепа або розміру мозолистого тіла (Vaneska et al., 2012). Однак ці методи є грубими і низькочутливими.

Саме тому були розроблені автоматизовані алгоритми для надійної оцінки ступеня атрофії, що відрізняються за основними принципами (Vrenken et al., 2013; De Stefano, 2014):

Початок на попередній стор.

1. Алгоритми, основані на сегментації (їх використовують для отримання поперечних зрізів), характеризуються:

- неоднорідними результатами;
- впливом на якість зображень, отриманих у T1-режимі;
- не рекомендовані для лонгітудинальних досліджень.

2. Алгоритми на основі реєстрації (для оцінки поздовжніх зрізів):

- чутливі до змін із часом;
- менш чутливі до якості МР-зображень;
- рекомендовані для лонгітудинальних досліджень.

В академічному світі та клінічних випробуваннях використовуються досконаліша кількісна оцінка ступеня атрофії:

• визначення об'єму мозку (структурна оцінка зображень із нормалізацією атрофії з/без поперечного зрізу — SIENAX/SIENA);

- сегментація мозочка;
- вимірювання товщини кори;
- морфометрія на основі вокселя;
- сегментація та аналіз форми гіпокампу;
- субкортикальна сегментація та аналіз форми.

Однак, незважаючи на всі ці технічні засоби, є особливості, які потрібно враховувати. Різні алгоритми (T1w, STAPLE, SPM, SIENAX, FIRST, FREESURFER, MBC, MNI) не можна порівнювати між собою, оскільки за їхньою допомогою отримують суттєво розбіжні результати (Derakhshan et al., 2010).

Подібні відмінності можуть вплинути на інтерпретацію результатів. Метааналіз 13 досліджень ефективності терапії РС за участю >13 500 пацієнтів, що страждали на РРРС, був присвячений кореляції між лікуванням, втратою об'єму ГМ та прогресуванням інвалідності. Аналіз атрофії мозку в межах дослідження TEMSO, що першочергово був реалізований за алгоритмом, оснований на сегментації, не показав ефекту лікування на зменшення атрофії ГМ. Однак при застосуванні алгоритму на основі реєстрації став очевидним вплив на зменшення атрофії, а також простежувалася кореляція між ефектами терапії, втратою об'єму ГМ та прогресуванням інвалідності (Sormani et al., 2014; Sormani et al., 2016).

Додатковим нюансом, на якому акцентував увагу доповідач, були біологічні коливання, які створюють величезну різницю при скануванні пацієнтів навіть у різний час доби, вранці чи ввечері. Вживання 1,5 л води може привести до регідратації, а саме очевидного збільшення об'єму мозкової речовини (+0,36-0,7%), що прирівнюється до зникнення атрофії мозку протягом одного року (Duning et al., 2005).

Кількісна оцінка відповідних клінічних кореляцій

Якщо ретельно проаналізувати локалізацію патологічного процесу, реальним є співвідношення багатьох клінічних функцій та захворювань, наприклад:

- атрофія кори ГМ пов'язана з когнітивними погіршеннями (Amato et al., 2007);
- атрофія тім'яної частки — із втратою (Pelikano et al., 2010);
- атрофія хвостатого ядра, шкаларупи й таламуса — із KIC та помірним рівнем інвалідації (Tao et al., 2009);
- атрофія гіпоталамуса та стовбур мозку — із KIC (Henry et al., 2000).

Із часом стало очевидним, що при РС відбувається атрофія білої речовини, а дегенерація сірої зростає відповідно до стадії захворювання, від 3,4-кратного за норму при ранньому РРРС до 14-кратного при вторинно-прогресуючому РС (Fisher et al., 2003). До того ж у нещодавньому клінічному дослідженні ефективності терафлюноміду виявлене значне зменшення об'єму кортикальної сірої речовини у пацієнтів із KIC (Zivadınov et al., 2017).

Зазвичай до патологічного процесу залучаються базальні ганглії, особливо таламус. Базовий об'єм таламусу мав найвищу кореляцію зі збільшенням бала за EDSS в осіб із ППРС та з рецидивним перебігом. Ризик скорочення періоду погіршення бала за шкалою EDSS зростав на 37% при рецидивному РС та на 40% — при ППРС. Не було значущих відмінностей між пацієнтами, які отримували та не отримували хворобомодифікуювальні препарати (Eshaghi et al., 2013). Щодо втрати об'єму глибокої сірої речовини і таламусу, вони були значно більшими у пацієнтів групи плацебо, в яких спостерігався клінічний рецидив, порівняно з такими без клінічного рецидиву (Gaetano et al., 2019). В іншій публікації додатково описано атрофію таламусу та доведено її зв'язок із показником за EDSS (Magon et al., 2014).

Тригер для нейродегенерації, хронічне латентне запалення

До патологічного процесу нейродегенерації можуть бути залучені декілька факторів. Якщо олігодендроцити пошкоджуються під час запального процесу в бляшках РС, то Fe³⁺ вивільняється у позаклітинний простір (Bagnato et al., 2011). Водночас активується мікроглія в зоні пошкодження; прозапальна мікроглія очищує зону від пошкодження, поглинає залізо та, як правило, переходить у профіль протизапальної мікроглії. Однак за переривання цього процесу виникає хронічне запалення, що призводить до зростання кількості вогнищ депонування заліза (Absinta et al., 2016). Саме тому хронічно активні ураження можна побачити під мікроскопом за рахунок таких властивостей (Pittet al., 2010; Wisnief et al., 2015; Gillen et al., 2018; Mehta et al., 2013):

1. Активована мікроглія, збагачена залізом.
2. Олігодендроцити та мієлін містять залізо; їхнє руйнування під час формування уражень провокує вивільнення внутрішньоклітинного заліза.
3. Відбувається поглинання заліза прозапальними M₁-макрофагами, яке регулюється прозапальними цитокінами.

Оскільки залізо є потужним контрастом для МРТ, дископодібні осередки мікроглії інколи виявляють як гіпоінтенсивні на МР-зображеннях. Активація мікроглії може спричинити хронічне запалення та спровокувати прогресування нейродегенерації при РС (Bozin et al., 2015).

Насамкінець лектор зазначив, що нейродегенерація є ранньою та клінічно важливою частиною перебігу РС. Гіпоінтенсивні дископодібні ураження / «тліючі вогнища» є показниками запалення у ЦНС та прихованої активації мікроглії, що зумовлює прогресування захворювання. Кількісна оцінка атрофії можлива за умови дотримання біологічних та технічних застережень. Кількісне поздовжнє визначення ранньої втрати об'єму базальних гангліїв (таламусу) є чутливим та потенційно важливим діагностичним маркером прогресування патології.

Проникнення в мозок для зменшення запалення: прогресивний напрям у дослідженнях сфери РС

Керівник відділу розвитку неврологічного напрямку компанії Sanofi Ерік Уолстрем (Erik Wallstrom) із США на початку доповіді оптимістично зазначив, що наразі успішно створені та реалізовані оптимальні препарати, які здатні затримувати довгострокове прогресування РС. Якщо порівняти когорту хворих із природним перебігом РС, в якій інвалідація невпинно прогресує, та пацієнтів, у котрих якомога раніше використовують цільову терапію (фінголімод, алетмзумаб, наталізумаб, глатирамеру ацетат або інтеферон β), у групі втручання виявлене достовірне поліпшення результатів (Tiling et al., 2016). Втім, у 20% осіб із РС хвороба все ще прогресує менш ніж за 10 років незважаючи на сучасні методи лікування (Brown et al., 2019).

Докази низки досліджень терапії прогресуючого РС, от OLYMPUS (ритуксимаб), ORATORIO (окрелізумаб), INFORMS (фінголімод), ASCEND (наталізумаб), EXPAND (сипонімод), свідчать про досягнення помірного впливу на процес прогресування захворювання (Hater et al., 2009; Montalban et al., 2017; Lubin et al., 2016; Kapoor et al., 2018; Kappos et al., 2018). З огляду на механістичну перспективу можна стверджувати, що в межах випробувань спостерігався незмінно кращий ефект лікування за умови запобігання активації запального процесу. Проте більш заглиблена орієнтація на механізми ураження мозку може допомогти ефективніше запобігти інвалідації як за рецидивних, так і за прогресуючих форм РС.

Наявність прозапальних факторів та активація мікроглії у ЦНС призводять до пошкодження олігодендроцитів та мієліну, внаслідок чого відбуваються дегенерація аксонів, пошкодження нейронів, загибель клітин та інтенсифікація запалення. Ці механізми спричиняють прогресування хвороби та посилення інвалідації (Reich et al., 2013; Gandhi Ret al., 2010).

Доповідач зазначив, що в арсеналі науковців є знання про інші механізми, що мають місце як у периферичній, так і центральній нервових системах та є значущими для перебігу РС. Методи, які сьогодні є найефективнішими для боротьби з патологічними ефектами на периферії, поступово дозволяють отримувати непрямі переваги щодо ЦНС. Утім, в ЦНС існує кілька механізмів, на які сучасне лікування, очевидно, впливає мінімально.

До потенційних механізмів, на які можна спрямувати терапію РС, належать (Lassmann, 2017):

1. За рецидивного РС:
 - нові хвилі запалення у ЦНС;
 - пошкодження гематоенцефалічного бар'єра;
 - нові фокуси ураження (біла > сіра речовина);
 - вік пацієнта і тривалість захворювання.
2. За прогресуючого РС:
 - дифузне пошкодження (біла та сіра речовина);
 - кіркова демієлінізація;
 - повільне збільшення об'єму вже наявних уражень;
 - багатофакторне запалення;
 - вік пацієнта і тривалість хвороби.
3. За пізньопрогресуючого РС:
 - вікова нейродегенерація;
 - нейротоксичність, пов'язана із залізом;
 - судинні захворювання;
 - дифузне пошкодження;
 - вік хворого і тривалість патології.

Мікроглія відіграє центральну роль у прогресуванні РС: геномні дослідження мікроглії виявили наявність специфічних генів, що відповідають за механізми розвитку захворювання (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2019). Це означає, що передумови розвитку РС закладено в імунних клітинах ЦНС, особливо у клітинах мікроглії, на відміну від астроцитів або нейронів.

Цікавим є те, що клітини мікроглії мають значення не тільки для РС — мікроглія відіграє одну із провідних ролей при хворобі Паркінсона (ХП). Підостре введення ліпополісахаридів у чорну речовину тварин індукує запалення та активує мікроглію, що призводить до ослаблення дофамінергічної нейрональної активності (опосередковано через інтерлейкін-1), агрегації α-синуклеїну, дисфункції рухової діяльності (Hirsch, Hunat, 2009; Tanaka et al., 2013).

Активація мікроглії корелює з розвитком бічного амітрофічного склерозу (БАС). Так, зниження експресії супероксиддисмутази 1 (SOD1) у мікроглії у мишей Lox-SOD подовжило термін життя шляхом уповільнення прогресування захворювання (Henkel et al., 2006; Saben et al., 2015; Brettschneider et al., 2012; Bollee et al., 2006). Застосування методу позитронної емісійної томографії показало посилене поглинання [¹¹C]-PBR28 (маркер нейрозапалення) у прецентральних та парацентральных звивинах, а також підкірковій білій речовині при БАС. Збільшення поглинання [¹¹C]-PBR28 корелювало із витонченням кори, зменшеною фракційною анізотропією та підвищеною середньою дифузійністю.

Незважаючи на клінічне прогресування, суттєвих змін у поглинанні [¹¹C]-PBR28 протягом шістьох місяців виявлено не було (Alshikho et al., 2018).

Лектор зазначив, що класичні діагностичні підходи не дають змоги отримати повну інформацію щодо перебігу захворювання. Поява нових уражень, які виявляються в T1-режимі з контрастуванням гадолінієм, добре корелює із активним інтенсивним запаленням, однак даний показник не є настільки інформативним у світлі останніх досягнень діагностики патогенезу РС. Для більш специфічної діагностики використовуються:

- МРТ: дископодібні ураження/вогнища, що повільно збільшуються в об'ємі (Lassmann et al., 2012);
- позитронна емісійна томографія: виявлення дрібних вогнищ, застосовується у межах специфічних досліджень конкретних питань (Park et al., 2015);
- розчинні біомаркери: сироваткові нейрофіламенти є перспективними маркерами нейродегенерації, але безпосередньо не відображають біологію мікроглії (Lassmann et al., 2012);
- трансляційні моделі можуть допомогти в розробці терапевтичних стратегій (Lassmann et al., 2012).

Визначення нових терапевтичних мішеней у мозку необхідне для зупинки нейрозапалення — рушійної сили нейродегенерації. До таких патогенетично важливих мішеней належать:

1. Тирозинкіназа Брутона.
2. Рецептор колонієстимулювального фактора 1.
3. Рецепторний протеїн серин/треонінкінази 1.
4. Рецептор сімейства NALP, кріопірин.

Тирозинкіназа Брутона регулює найважливіші аспекти як адаптаційної, так і вродженої імунної сигналізації. Ця цитоплазматична тирозинкіназа експресується у мієлоїдних і В-клітинах, зокрема макрофагах/мікроглії, та всіх інших гемопоетичних, за винятком Т-клітин, природних кілерів та плазматичних клітин (Brunner et al., 2005). Вона інгібує мієлоїдні та В-клітини, що є ключовими в патогенезі РС, у периферичній та центральній нервових системах (Hartkamp et al., 2015).

Іншою потужною мішенню для мікрогліальної модуляції є рецептор колонієстимулювального фактора 1 — рецептор тирозинкінази типу III із двома різними лігандами: CSF-1 та IL-34. Він експресується на одноядерних фагоцитах: у мікроглії, на моноцитах/макрофагах, дендритних клітинах. Передача сигналів рецептора колонієстимулювального фактора 1 регулює проліферацію, виживання, диференціацію/активацію та хемотаксис макрофагів і мікроглії (Garcia et al., 2016). Інгібування цього рецептора у тваринних моделях забезпечує ефективний вплив на перебіг РС, ревматоїдного артрити та вовчака (Nissen et al., 2010; Borjini et al., 2016; Garcia et al., 2016; Chalmers et al., 2017).

Іншою потенційною мішенню, яка може бути релевантною як для нейрозапалення, так і нейродегенерації, є рецепторний протеїн серин-/треонінкінази 1 та його інгібітори. Фармакологічне інгібування активності цієї кінази може блокувати некроптоз та індукцію запальних цитокінів за допомогою декількох шляхів, до яких залучені рецептор фактора некрозу пухлин 1, апоптоз-індукувальний ліганд сімейства фактора некрозу пухлин, Fas-ліганд та Toll-подібний рецептор (Ofengeim, Yuan, 2013). Це може успішно використовуватися при:

- хворобі Альцгеймера (Ofengei et al., 2017);
- хворобі Гантінгтона (Zhou, Yuan, 2014);
- хворобі Гоше (Vitner et al., 2014);
- хворобі Німана — Піка, формі C1 (Cougnoux et al., 2016);
- ішемії мозку (Degterev et al., 2005);
- БАС (Ito et al., 2016);
- РС (Ofengeim et al., 2015).

Своєю чергою рецептор сімейства NALP кріопірин — цитозольний багатобілковий комплекс вродженої імунної системи, який слабо експресується за нормальних фізіологічних умов, надмірно — за низки нейродегенеративних захворювань, включаючи із ХП / множинною системною атрофією, РС, БАС та ХА. Селективне інгібування кріопіріну призводить до того, що інші інфламасоми реагують на інфекцію (Voet et al., 2019; Mullard, 2019).

Висновки

Всі зазначені цілі належать до сфери інтересів компанії Sanofi Genzyme. Співробітники компанії замислюються над розробкою нових методів лікування у трьох актуальних напрямках неврології, як-то РС, ХП та інші синуклеїнопатії, БАС і хвороба Гантінгтона. Наразі триває робота над створенням препаратів, пов'язаних із випробуваннями TETRI-KIDS і LEMKIDS, вивчення інгібіторів тирозинкінази Брутона та рецепторного протеїну серин-/треонінкінази 1, розробкою антитіл Anti-CD40L для лікування РС, а також інгібітора глюкоцереброзидази (Venglustat) для терапії ХП, дослідженням застосування інгібіторів рецепторного протеїну серин-/треонінкінази 1 для лікування БАС та ХП.

Отже, орієнтація на вивчення механізмів захворювань мозку здатна сприяти зменшенню пошкоджень органів-мішеней та ступеня інвалідації як за рецидивного, так і прогресуючого РС. Модуляція активності мікроглії може бути актуальною для лікування РС, БАС та інших захворювань. Ефективне терапевтичне націлення на мікроглію потребуватиме нових інструментів для розробки лікарських засобів. Перспективною є думка про подібність механізмів нейрозапалення та нейродегенерації.

Наближається нова ера в неврології, пов'язана з розробкою терапевтичних засобів, що здатні проникати в мозок і запобігати його пошкодженню, а також зменшувати інвалідацію при нейрозапальних та нейродегенеративних захворюваннях.

Підготувала **Маргарита Марчук**

Неврологічні прояви COVID-19

Коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-Cov2) – новий бета-коронавірус, що викликає різноманітні симптоми захворювання, нині широко відомого як COVID-19. Зокрема, зростає кількість клінічних оцінок неврологічних проявів цієї інфекції. На початку пандемії увагу медиків було прикуто до симптомів респіраторної інфекції, як-от гарячка, кашель, утруднене дихання та дихальна недостатність. Згодом з'явилися повідомлення про розлади з боку нервової системи – аносмію, судоми, інсульт, порушення свідомості, енцефалопатію, паралічі. До 20% пацієнтів із COVID-19, які потребують інтенсивної терапії через неврологічний дефіцит, потрапляють до категорії високого ризику смерті. Ті ж, що вижили і відновлюються після гострого респіраторного синдрому, потенційно страждатимуть від віддалених нейропсихіатричних та нейрокогнітивних наслідків, таких як депресія, обсесивно-компульсивний розлад, психоз, паркінсонізм та хвороба Альцгеймера. М. Fotuhi et al. виконали клінічну оцінку різних неврологічних проявів COVID-19, розглянули патофізіологію уражень центральної та периферичної нервових систем і можливі механізми стійкості до вірусу, що становлять особливий інтерес у контексті пошуку засобів терапії та профілактики (Journal of Alzheimer's Disease, 2020; 76: 3-19). Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів проведеної роботи.

Епідеміологічні паралелі

У 2002 р. людство вже мало справу з епідемією коронавірусної інфекції, яка викликала тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-Cov, далі SARS-Cov1), а також низку неврологічних станів, зокрема енцефалопатію, судоми, інсульт, паралічі черепних нервів, периферичну невропатію та міопатію [12]. Рівень смертності сягав 10%, що частково обмежувало поширення хвороби [12, 13]. У 2012 р. інший коронавірус розвинувся на Середньому Сході, внаслідок чого і отримав свою назву – середньосхідний респіраторний вірус (MERS) [13]. Обидва віруси вражали численні органи і системи, включно з мозком, нервами та м'язами [14].

SARS-Cov2, що має високий ступінь спорідненості з SARS-Cov1 та MERS, також здатний викликати патологічні зміни в центральному та периферичному відділах нервової системи, за рахунок як прямого інфікування нейронів, так і опосередковано, через імунні та запальні механізми [4, 11, 15]. Зважаючи на глобальний масштаб наслідків пандемії COVID-19 для здоров'я та економіки, неврологічні прояви хвороби стали предметом ретельного клінічного вивчення.

Клінічні спостереження за хворими на COVID-19 із неврологічними проявами. Аносмія і порушення смакового відчуття

При аналізі перших повідомлень виявлено, що на магнітно-резонансній томографії (МРТ), зробленій пацієнтові з COVID-19 із гострим початком аносмії з Ірану, не спостерігалось порушень структури назальної слизової оболонки (зокрема скарг на закладеність носа) та нюхових цибулин [16]. Про гірше сприйняття запахів і смаків в осіб із COVID-19 повідомлялося в багатьох європейських клініках [17-19]. Lechien et al. при наданні допомоги 417 хворим із м'яким та помірно тяжким перебігом інфекції виявили розлади нюху в 85,6% випадків, смакового відчуття – у 88% [19].

Із 59 госпіталізованих осіб в лікарню Італії у 33,9% відмічалися порушення нюху або смаку, а у 18,6% – обох відчуттів одразу [20]. Серед 202 пацієнтів із помірно вираженими симптомами COVID-19 в іншій італійській клініці 64,4% скаржилися на порушення нюху або смаку [18]. Водночас із 214 хворих, госпіталізованих у китайському місті Ухань, лише 5,1 та 5,6% мали погіршення нюху та смаку відповідно, причому частіше вони спостерігалися в осіб із легким, ніж тяжким перебігом інфекції (6-7 та 3% відповідно) [6].

Цереброваскулярна патологія

У значній частині пацієнтів із COVID-19 відбувається тромбоутворення у дрібних і великих судинах головного мозку та інших органів. За спостереженням Li et al. у 13 із 221 хворого на COVID-19 нейровізуалізація підтвердила наявність цереброваскулярної патології [21]. Здебільшого це були

ішемічні інфаркти в басейнах як дрібних, так і великих артерій. В одного пацієнта було виявлено мозковий венозний тромбоз, що підтвердила комп'ютерно-томографічна (КТ)-венографія, ще в одного – внутрішньочерепний крововилив.

У дослідженні Mao et al. у 5 із 214 осіб діагностували ішемічні інсульт, в одного – внутрішньочерепний крововилив [6]. Більшість пацієнтів із цереброваскулярною патологією (та іншими неврологічними проявами) в цьому випробуванні мали тяжкий перебіг інфекції. Проте 2 з 6 учасників були госпіталізовані з ознаками інсульту без респіраторних симптомів, які б дали змогу запідозрити COVID-19 [6]. Oxley et al. також підкреслили той факт, що у молодих здорових осіб раптово може трапитися великий інсульт за відсутності інших симптомів COVID-19, таких як кашель або лихоманка [22]. Автори повідомили про два таких випадки тяжкого інсульту з геміплегією – в осіб віком 39 і 37 років.

Судоми та енцефалопатія

Опубліковано серію клінічних випадків COVID-19, коли пацієнтів госпіталізували з лихоманкою, кашлем та сплутаною свідомістю [23]. КТ голови виявила у лівій скроневій частці одне велике вогнище інсульту, перенесеного в минулому, але не було знайдено нових ознак патології мозку.

Moriguchi et al. описали випадок 24-річного чоловіка, який був доставлений у відділення невідкладної допомоги з головним болем, ригідністю шиї, судомами та порушенням свідомості [24]. На МРТ мозку виявлено гіперінтенсивність сигналу від мезіальної ділянки правої скроневі частки й гіпокампа, а також стінки нижнього рогу правого шлуночка мозку. Назальний мазок і спинномозкова рідина (СМР) виявилися позитивними на SARS-Cov2 за результатами полімеразної ланцюгової реакції. Пацієнт отримувал лише підтримувальне лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) і повністю одужав. Проте згодом у хворого розвинулася ретроградна амнезія, і він не міг пригадати подій, які відбувалися до початку пандемії COVID-19.

Pouyadji et al. повідомили про неврологічні прояви COVID-19 у 58-річної жінки, яку госпіталізували до лікарні м. Детройт (США) з кашлем, гарячкою та сплутаною свідомістю. За результатами МРТ встановили діагноз гострого некротизувального (з геморагічним компонентом) енцефаліту [25]. Duong et al. представили випадок 41-річної жінки з COVID-19, яка мала такі симптоми під час госпіталізації, як головний біль, гарячка, дезорієнтація, судоми й галюцинації [26]. КТ голови та аналіз СМР не виявили патологічних відхилень. Так само негативними виявилися результати обстеження 64-річного чоловіка, в якого коронавірусна інфекція проявлялася

летаргією, дратівливістю, дисоціацією мовлення та дезорієнтацією [27].

За даними спостереження Mao et al., серед 214 пацієнтів, яких госпіталізували з тяжким перебігом COVID-19, у 14,8% відзначали порушення свідомості різного ступеня, а в одному випадку – судоми [6]. При обстеженні 58 хворих ВІТ із тяжким перебігом COVID-19 та гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) було виявлено, що 65% мали порушення свідомості, а в 69% випадків неврологічні розлади проявлялися ажитацією [28]. Серед 13 пацієнтів, яким виконали МРТ через непояснену енцефалопатію, в 62% (8/13) спостерігали лептоменінгеальне посилення сигналу, у 23% (3/13) – ішемічні інсульт, а в усіх 11 осіб, яким додатково виконували перфузійну нейровізуалізацію, – двобічну фронтотемпоральну гіпоперфузію. Цікаво, що у двох хворих на дифузійно-зважених МР-зображеннях були виявлені вогнища раніше перенесених малих інсультів, які не очікувалося знайти з огляду на неврологічний статус. В одного пацієнта був асимптомний ішемічний інсульт у ділянці мозочка [28].

Ураження периферичної нервової системи

SARS-Cov2, подібно до свого попередника SARS-Cov1, здатний викликати серйозні ушкодження черепних нервів, периферичних нервів та м'язів. Слабкість м'язів обличчя, утруднене дихання, втрата здатності стояти або ходити можуть бути частково пояснені розвитком синдрому Гієна – Барре (СГБ) при COVID-19. Gutierrez-Ortiz описав двох пацієнтів із порушеннями окорухової функції, що відповідали діагнозу синдрому Міллера – Фішера, та поліневритом черепних нервів. Їхні симптоми включали аносмію, агевзію, арефлексію, атаксію, між'ядерну офтальмоплегію та фасцикулярний параліч окорухових м'язів [29]. В одного хворого виявився позитивним аналіз крові на антитіла до гангліозиду GD1b. Пацієнти, яким негайно був призначений внутрішньовенний імуноглобулін, у результаті лікування швидко одужали.

В іншого хворого на COVID-19 Toscano et al. спостерігали виразну слабкість м'язів та сенсорну атаксію [30]. На МРТ голови виявляли посилення сигналу від лицьового нерву. Цей пацієнт також добре відповідав на терапію внутрішньовенним імуноглобуліном і мав відчутне покращення вже за тиждень [30]. Чотири інших пацієнти з цього спостереження мали типовіший перебіг СГБ і основні симптоми COVID-19 різного ступеня виразності. Загалом в усіх осіб із COVID-19, що мали ураження черепних нервів різного ступеня тяжкості та слабкість у кінцівках, в яких швидко діагностували СГБ, подальший перебіг захворювання був сприятливим.

За даними обсерваційного дослідження Mao et al., пацієнти ВІТ із COVID-19

мали різну етіологію летаргії, м'язової атрофії та слабкості [6]. Проте їхні м'язові симптоми були виразнішими, ніж можна пов'язати з перебуванням у ВІТ. Автори зазначають, що 19,3% хворих із тяжким перебігом COVID-19 мали ознаки тяжкого ураження м'язів [6]. Подібні показники отримували також в інших ВІТ [31].

Патофізіологія уражень нервової системи. Цитокіновий шторм, гіперкоагуляція і психологія

Зв'язування SARS-Cov2 з ангіотензин-перетворювальним ферментом 2 (АПФ2) на поверхні клітин вважається критичним етапом у патогенезі COVID-19 [32]. У фізіологічному стані функція АПФ2 полягає в регулюванні артеріального тиску через пригнічення ангіотензин-ренін-альдостеронової системи [33]. АПФ2 зумовлює перетворення вазоконстрикторного ангіотензину II на вазопротективний ангіотензин (1-7) [33]. Високий рівень ангіотензину II пов'язаний зі звуженням судин, нирковою дисфункцією, захворюваннями серця, апоптозом та посиленням окислювальних процесів, які прискорюють старіння і сприяють нейродегенерації [33].

Деякі серцево-судинні препарати, зокрема блокатори рецепторів ангіотензину та статини, чинять свої ефекти за посередництва АПФ2 [34]. Цей ферментний білок, що розташовується на клітинних мембранах багатьох органів, водночас є рецептором для вірусу SARS-Cov2 [32]. Дефіцит АПФ2 обмежує вплив інфекції SARS-Cov2 [32]. Тому АПФ2 теоретично може слугувати мішенню для засобів проти SARS-Cov2 [35]. АПФ2 поширений у численних органах, зокрема на слизовій оболонці носової порожнини, в легенях, нирках, кровоносних судинах, на поверхнях клітин імунної системи, а також у головному мозку [36, 37].

Після зв'язування з АПФ2 на поверхні респіраторного епітелію і потім на ендотелію судин вірус SARS-Cov2 викликає «цитокіновий шторм» – бурхливе вивільнення прозапальних медіаторів, таких як інтерлейкін-1/-6, фактор некрозу пухлин (ФНП) тощо [38, 39]. Високий рівень зазначених цитокінів підвищує проникність судинної стінки, спричиняє набряк та поширення реакції запалення з наступним ураженням органів [40]. Цитокіновий шторм також запускає каскад гіперкоагуляції, внаслідок чого утворюються дрібні й великі тромби [39].

У поєднанні гіперактивація прозапальних факторів, ураження судин та гіперкоагуляція можуть спричиняти ГРДС, ниркову, серцеву недостатність, ураження печінки, інфаркт міокарда (ІМ), а також численні неврологічні порушення, патогенез яких буде розглянуто детальніше. Пряме проникнення вірусу SARS-Cov2 до головного мозку, що було описано для інших коронавірусів, може впливати на процеси демієлінізації та нейродегенерації [2, 12].

Пацієнти з COVID-19, особливо ті, яких госпіталізують та ізолюють від сімей, переживають потужний психологічний стрес [41]. При екстремальному стресі також підвищуються рівні цитокінів, що може робити свій внесок у розвиток ускладнень інфекції, особливо якщо органи вже уражені внаслідок цитокінового шторму [42]. Крім того, тривалий стрес і запальна відповідь можуть надалі спричиняти довгострокові нейропсихіатричні та нейрокогнітивні порушення у пацієнтів, які одужали після COVID-19 [43].

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Стадіювання нейроCOVID: від аносмії до енцефалопатії

Внаслідок аналізу потенційних патофізіологічних механізмів розвитку неврологічних проявів інфекції SARS-Cov2 було запропоновано концепцію стадіювання уражень нервової системи при COVID19, яка може отримати розвиток у клінічних дослідженнях.

Стадія I

SARS-Cov2 зв'язується з АПФ2 на мембранах епітеліальних клітин, інфікування обмежується носовою і ротовою порожнинами. Спостерігається незначне контрольоване підвищення рівня прозапальних цитокінів, активованих вірусом. Пацієнти мають лише порушення відчуття смаків і запахів, не потребують спеціальних втручань.

Стадія II

SARS-Cov2 викликає посилену імунну відповідь із високими рівнями цитокінів – цитокіновий шторм, що спричиняє підвищення рівня феритину, С-реактивного білка та D-димеру. Внаслідок гіперкоагуляції утворюються кров'яні тромби, що можуть стати причиною інсульту. Активна імунна відповідь також здатна викликати васкуліт судин, які живлять м'язи та нерви. На додачу, молекулярна мімікрія вірусу спричиняє вироблення автоантитіл, які ушкоджують черепні й периферичні нерви та м'язи.

Стадія III

Цитокіновий шторм прориває ГЕБ, відбуваються інфільтрація мозкової тканини прозапальними факторами, елементами крові, безпосереднє проникнення вірусних часток до нейронів. Внаслідок набряку мозку і прямого нейронального ураження можуть розвиватися делірії, енцефалопатія та/або судомний синдром. Високе вірусне навантаження призводить до зв'язування значної частини АПФ2 у крові, що зумовлює суттєве зростання рівня ангіотензину II. Ангіотензин-залежними наслідками є підвищений опір периферичних судин та АГ, що підвищує ризик внутрішньочерепних крововиливів.

Аносмія та агевзія

Аносмію у хворих на COVID-19 частково можна пояснити неспецифічними симптомами інфекції верхніх дихальних шляхів, зокрема закладеністю носа. Проте в літературі повідомляється, що назальні симптоми, типові для грипу та риновірусної застуди, часто відсутні у пацієнтів із COVID-19 [44]. Фактично у них не спостерігається значної закладеності або ринореї [44, 45]. Особи з аносмією інколи мають хибне відчуття зниження або втрати сприйняття смаків [46]. Через тісну спорідненість функцій нюху і смакового відчуття хворі на респіраторні інфекції вважають, що втратили здатність сприймати смаки, хоча насправді в них лише порушилася нюхова функція [46].

Однак дані деяких досліджень показали, що смакова дисфункція у пацієнтів із COVID-19 трапляється частіше, ніж порушення нюху, і що в 10,2-22,5% випадків COVID-19 супроводжується втратою смакового сприйняття без порушення нюху [17, 19, 45, 47, 48]. Таким чином, агевзія є специфічним симптомом COVID-19, що відрізняється від грипоподібних симптомів (закладеності) та хибного відчуття втрати смаку внаслідок втрати лише нюху при інших респіраторних інфекціях [47].

Порушення відчуття запахів і смаків при COVID-19, імовірно, зумовлені інфікуванням епітеліальних клітин слизових оболонок (рис. 1) [17, 47]. АПФ2 у значній кількості наявний на сенсорних клітинах носоглотки і ротової порожнини [49, 50]. Зв'язуючись з АПФ2, вірус SARS-Cov2 може пригнічувати функцію сенсорних клітин. Ретроградне поширення вірусу з назальної слизової оболонки до головного мозку було описане для SARS-Cov1 [51, 52]. Можливо, що SARS-Cov2 також здатний проникати крізь решітчасту пластину й інфікувати нейрони нюхової цибулини – центральний механізм втрати відчуття запахів [53]. Подібним чином, ретроградне поширення вірусу з рецепторних клітин на язика до нейронів одиночного ядра довгастого мозку може пояснювати втрату відчуття смаку в осіб із COVID-19 [54].

Тож необхідні додаткові нейропатологічні та візуалізаційні дослідження, щоб довести існування цих шляхів міграції вірусу із безпосереднім ураженням структур ЦНС. Враховуючи той факт, що втрата нюху і смаку дуже поширена серед пацієнтів

із COVID-19 і повністю зникає впродовж тижнів, центральна етіологія даних порушень поки що виглядає малоімовірною.

На додачу, потребує відповіді запитання, чому між популяціями пацієнтів з Азії та Європи настільки значні відмінності за частотою порушень нюху і смаку? В китайському дослідженні серед госпіталізованих пацієнтів у м. Ухань таких було 5%, тоді як за результатами трьох європейських випробувань цей показник становив від 33,9 до 88% [6, 9, 17, 18]. Можливим поясненням є поліморфізм генів, які кодують АПФ2. За попередніми даними, в азіатській популяції трапляються різні алельні варіанти АПФ2, і деякі з них кодують блок, що має нижчу сприйнятливості до вірусу SARS-Cov1 [56, 57]. Якщо це дійсно так, симптоми і наслідки інфекції COVID-19 можуть значно варіювати залежно від того, який варіант АПФ2 представлений у різних тканинах і органах. Вочевидь, це питання потребує подальшого вивчення.

Цереброваскулярна патологія

Пацієнти з COVID-19, у яких розвиваються цереброваскулярні захворювання, нерідко мають артеріальну гіпертензію (АГ) [58]. Інсульти та інші неврологічні стани також частіше трапляються в осіб із COVID-19, які хворіють на цукровий діабет [12, 21, 58, 59]. З'являються все нові докази того, що високий індекс маси тіла пов'язаний із тяжчим перебігом COVID-19, смертність вища у пацієнтів з ожирінням, а останнє, зокрема, саме по собі є фактором ризику захворіти на COVID-19 [60, 61]. Таким чином, АГ, цукровий діабет та ожиріння є значущими факторами ризику серцево-судинних та цереброваскулярних подій в осіб із COVID-19 [62].

Наразі переконливо доведено, що при коронавірусній інфекції підвищується ризик гіперкоагулопатії [40]. Кров'яні тромби можуть формуватися як в артеріях, та і венозній системі головного мозку (рис. 1) [21, 63]. Тромбоз також буває причиною ІМ, легеневої емболії, ниркової недостатності [40, 64]. Повідомлялося про випадки одночасного розвитку ішемічного інсульту та тромбозу глибоких вен у пацієнтів із COVID-19 [59]. Стан гіперкоагуляції може поєднуватися з високими концентраціями прозапальних маркерів, таких як С-реактивний білок, феритин, інтерлейкін-1/-6, ФНП-α та D-димер [65]. Потрібно дослідити, яким чином зв'язування

вірусу з АПФ2 запускає цитокіновий шторм та вторинну гіперкоагуляцію.

Хоча у більшості опублікованих випадків порушень мозкового кровообігу з-поміж пацієнтів із COVID-19 описані ішемічні інсульти, повідомлялося також про внутрішньочерепні крововиливи [12, 21, 66]. Точний механізм їхнього розвитку залишається невідомим. Одне з імовірних пояснень полягає в тому, що за рахунок пригнічення функції АПФ2 вірус SARS-Cov2 сповільнює конверсію ангіотензину II в ангіотензин (1-7) [33]. Вазоконстрикція, асоційована із пригніченням АПФ2, здатна сприяти розриву судин головного мозку. Інша можливість пов'язана з генним поліморфізмом АПФ, що, вірогідно, зумовлює підвищений ризик внутрішньочерепних крововиливів, особливо в азіатській популяції [67].

Судоми та енцефалопатія

У пацієнтів, які перебувають у ВІТ в тяжкому стані і отримують інтенсивну медикаментозну терапію, можуть відбуватися втрата пам'яті, сповільнення розумової діяльності та навіть розвиватися делірії або кома [68]. Тому когнітивні порушення серед осіб із тяжким COVID-19 не обов'язково відображають ураження мозку вірусом. Проте у хворих на COVID-19 частота енцефалопатії та делірії є значно вищою, ніж можна пояснити перебуванням у ВІТ [6, 69].

Аналіз обмеженої кількості публікацій із проблеми COVID-19 дозволяє припустити, що SARS-Cov2 частіше спричиняє імунно-опосередковану енцефалопатію, ніж пряме вірусне пошкодження мозку [12]. Внаслідок активації вірусом цитокінів ушкоджується гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [12]. Проникний ГЕБ пропускає цитокіни до мозкової паренхіми, особливо у скроневих частках, де ГЕБ слабший [70, 71]. Бурхлива запальна відповідь та проникнення елементів крові до мозку спричиняють судоми й енцефалопатію [12]. Пряме інфікування вірусом нейронів також не виключається (рис. 1).

Відомо, що нейрони несуть на своїх мембранах АПФ2, і посмертні патогістологічні дослідження виявили SARS-Cov1 (методом електронної мікроскопії) у нейронах за даними пацієнтів із ГРДС 2002 р. [72]. Проте під час епідемії сьогодні, за виключенням двох випадків позитивної ПЦР на SARS-Cov2 у спинномозковій рідині хворих на менінгіт/енцефаліт, усі інші дослідження, в яких СМР піддавали аналізу, не виявили слідів вірусу SARS-Cov2 [23, 24, 27, 28, 73, 74]. Обговорюється, що негативні результати могли бути зумовлені недостатнім відпрацюванням техніки проведення аналізу СМР або меншим вірусним навантаженням у СМР/ЦНС [75].

В осіб із COVID-19, у клінічній картині яких спостерігаються гострий головний біль, ригідність шийних м'язів, судоми та порушення свідомості, слід запідозрити менінгіт [24]. Мозкова оболонка багата на судини і у значній кількості експресує АПФ2 [37]. Ураження менінгеальних судин і запалення оболонки спричиняють симптоми менінгіту [12].

Черепні нерви, периферичні нерви та м'язи

Синдром Гієна – Барре, який проявляється висхідним паралічем і втратою чутливості різного ступеня внаслідок ураження черепних нервів, зазвичай виникає після бактеріальних або вірусних інфекцій. Повідомлялося про випадки СГБ у пацієнтів із коронавірусною інфекцією SARS-Cov1 у 2002-2003 рр. [12]. Наразі вже опубліковано декілька спостережень СГБ із типовою аксональною невропатією, демієлінізацією або паралічем черепних нервів у хворих на COVID-19 [6, 29, 30, 76, 77].

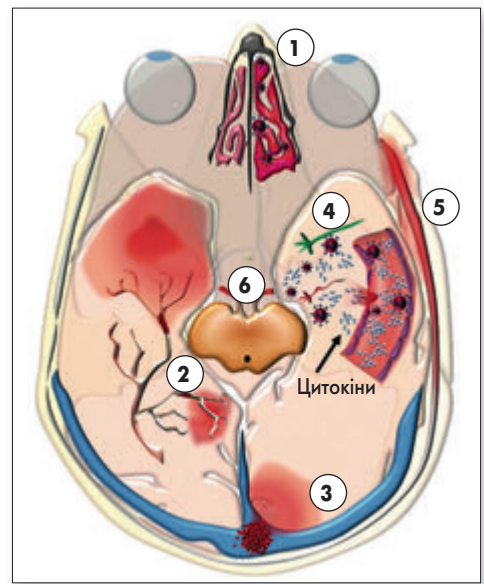


Рис. 1. Патофізіологія уражень нюхового та смакового аналізаторів, черепних нервів та мозку при інфекції SARS-Cov2

Примітки: 1. Після проникнення у клітини епітелію носової і ротової порожнини вірус пригнічує функції сприйняття запахів та смаків. 2. Внаслідок гіперактивності цитокінів і системи згортання крові вірус спричиняє тромбоутворення у дрібних і великих церебральних артеріях, що може призводити до ішемічних інсультів. 3. Формування тромбів у системі мозкових вен – церебральний венозний тромбоз. 4. Високі рівні цитокінів у мозкових судинах можуть пошкоджувати ГЕБ, унаслідок чого віруси напряму інфікують мозок, уражають нейрони та глію, що викликає судоми та енцефалопатію. 5. Ураження артерій мозкової оболонки призводить до розвитку менінгіту. 6. Вироблення автоантитіл до компонентів власної нервової тканини (молекулярна мімікрія вірусу) стає причиною ураження черепних нервів.

Вважається, що СГБ розвивається за механізмом «молекулярної мімікрії», тобто внаслідок перехресного реагування натуральних імуноглобулінів, які виробляються для боротьби з бактеріальними або вірусними збудниками, на специфічні білки, що входять до складу мієліну, аксону або нервово-м'язових з'єднань [78]. Цитокіни, активовані вірусом SARS-Cov2, також здатні ініціювати васкуліт у судинах, які живлять нерви та м'язи, з/без залучення механізму молекулярної мімікрії (рис. 2) [78]. Пряма інвазія вірусу в периферичні нерви теоретично можлива, але малоімовірна, враховуючи негативні результати пошуку SARS-Cov2 у СМР [29, 30]. Поки що описані клінічні випадки зі швидкою відповіддю на внутрішньовенний імуноглобулін свідчать на користь імунно-опосередкованої етіології невропатії черепних і периферичних нервів у пацієнтів із COVID-19.

Ураження м'язів і високі рівні креатинінази в осіб із COVID-19, які лікуються у ВІТ, можуть бути пов'язані з невропатією та/або міопатією критичних станів [79]. Седативні засоби та міорелаксанти також здатні порушувати моторні функції. Проте виразна м'язова слабкість у пацієнтів із COVID-19 буває проявом васкуліту або міозиту (рис. 2) [79]. Водночас відомо, що SARS-Cov2 може викликати міокардит та ІМ внаслідок цитокінового шторму, гіперкоагулопатії та ішемії [64]. Інвазію вірусу в нейрони стовбура головного мозку також вивчають як імовірний механізм м'язової слабкості [52, 80-82].

Вігдалені ускладнення: нейрокогнітивні та психіатричні стани

Нейрони у великій кількості містять АПФ2, тому SARS-Cov2 здатний проникати в них і порушувати важливі внутрішньоклітинні процеси, такі як вироблення енергії в мітохондріях та конформація білків [83]. SARS-Cov2, як, зокрема, інші коронавіруси, може лишатися всередині деяких нейронів, не завдаючи їм значної шкоди [11]. Порушення конформації та агрегації білків у пацієнтів, які вижили і одужали після гострої інфекції, теоретично можуть призводити до дегенерації мозку впродовж наступних десятиліть [83].

Оскільки деякі ефекти SARS-Cov2 манифестують через місяці або й роки після інфікування, важливо організувати подальше спостереження за пацієнтами, які одужують.

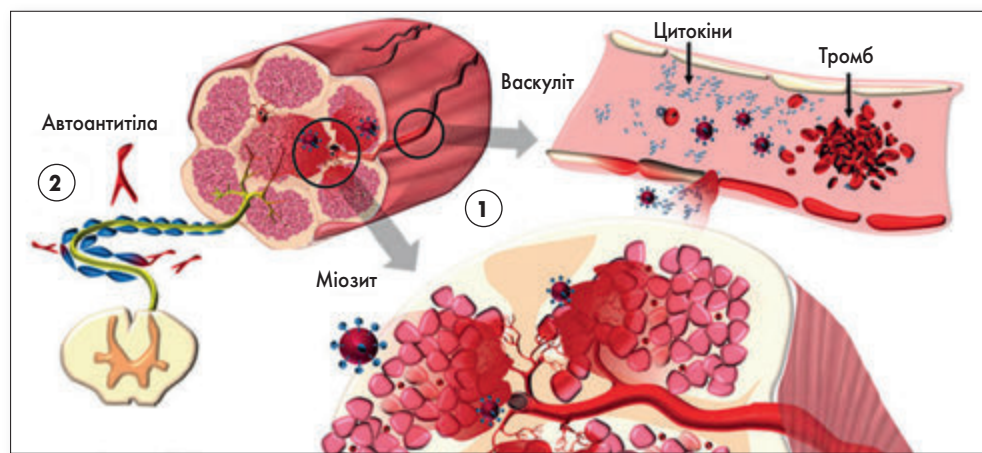


Рис. 2. Патофізіологія уражень периферичних нервів та м'язів при інфекції SARS-Cov2

Примітки: 1. Активация цитокінів викликає запальне ушкодження ендотелію судин (васкуліт) та м'язових клітин (міозит). 2. Вироблення аутоантитіл (наприклад, до GD1a), які реагують на антигени аксонів та мієлінових оболонок, може спричинити синдром Гієна – Барре.

Ведення реєстрів хворих, які перенесли COVID-19 із неврологічними ускладненнями, допоможе встановити кореляції з вік-залежними та нейродегенеративними патологіями, як-от хвороба Паркінсона. Це цілком можливо, оскільки раніше було виявлено зв'язок між SARS-Cov1 і підвищеним ризиком розвитку хвороби Паркінсона та розсіяного склерозу [84, 85].

На сьогодні пандемія все ще перебігає на ранніх стадіях, і лікарі концентрують зусилля на лікуванні гострих наслідків COVID-19, що загрожують життю, таких як легенева емболія, ГРДС, ІМ, енцефаліт, ниркова недостатність, параліч, кома тощо. Однак існує висока ймовірність того, що цитокіновий шторм, великі й малі інсульти, ушкодження ГЕБ та високий рівень запалення у мозковій речовині спричиняють довготривалі нейропсихіатричні розлади.

Системи охорони здоров'я у усьому світі вже найближчими роками можуть бути завантажені напливом осіб із депресією, посттравматичними стресовими розладами,

тривогою, інсомнією, психозами, когнітивними порушеннями. Як і під час епідемії SARS-Cov1 та MERS, не всім пацієнтам з інфекцією SARS-Cov2 після виписки з лікарні на 100% вдасться відновити дохворобливий рівень нейрокогнітивного та емоційного функціонування. За даними дослідження нейропсихіатричних наслідків SARS-Cov1 при повторному обстеженні хворих через 31-50 місяців після гострої інфекції, були знайдені ознаки посттравматичного стресового розладу в 39% випадків, депресії – 36,4%, обсессивно-компульсивного – 15,6%, панічного розладу – 15,6% [10].

Цитокіновий шторм може спричинити серію дрібних інсультів без відчутного неврологічного дефіциту [28]. Дрібні ураження мозку мають ефект накопичення, що інколи проявляється вже після виписки з лікарні порушеннями пам'яті, уваги, сповільненням обробки інформації. Тому таким пацієнтам доцільно звернутися до невролога для проведення нейрокогнітивного обстеження через 6-8 місяців

після виписки з лікарні, якщо зберігаються скарги на відповідні порушення. Особам із низькими оцінками у певних когнітивних доменах може бути призначено мозкову реабілітацію. Таким чином є нагода знизити ризик прогресування когнітивних порушень до деменції [86, 87].

Одним із найчастіше згадуваних фактів про COVID-19 є те, що хворі з судинними чинниками ризику, такими як ожиріння, АГ і цукровий діабет, мають гірші наслідки порівняно зі здоровими та фізично активними індивідами, які інфіковані SARS-Cov2. Як наслідок, рекомендації регулярних фізичних вправ, здорового харчування, зменшення стресових факторів, покращення умов для сну набувають ще більшого значення у контексті попередження серцевих нападів та інсультів під час пандемії [86, 87]. Здатність здорового організму опиратися вірусу SARS-Cov2 підвищує шанси на швидке і повне одужання після зустрічі з інфекцією.

Значення для неврологічної практики і питання для майбутніх досліджень

Зважаючи на цитокініндуковану гіперкоагуляцію та схильність до формування тромбів у легенях, серці, нирках і мозку, що суттєво ускладнюють перебіг COVID-19 і загрожують життю пацієнтів, необхідні подальші дослідження ефективності антикоагулянтів і антитромбоцитарних засобів. Заходи профілактики судинних подій можуть знизити частоту легеневої емболії, серцевих нападів, ниркової недостатності та емболічних інсультів в осіб із COVID-19. Наразі стартують клінічні випробування, в яких перевірятиметься ця гіпотеза.

Також є потреба у проведенні клінічних досліджень, які фіксуватимуть гострий початок неврологічних симптомів, результати детальних неврологічних обстежень, темпи прогресування та довгострокові

наслідки розладів із боку нервової системи у хворих на COVID-19. Оскільки деякі пацієнти з COVID-19 можуть звертатися до лікарень і амбулаторій лише з неврологічними симптомами, не маючи типових симптомів гострої інфекції дихальних шляхів, слід враховувати небезпеку інфікування оточуючих та медперсоналу внаслідок нерозпізнаного випадку COVID-19 [2].

Можливо, є потреба в розробці довізного скринінгу, який включав би питання про аносмію, агевзію, гарячку, кашель, задишку, контакти із хворими на COVID-19. Також доцільно ввести для всіх відвідувачів неврологічних відділень обов'язкові вимірювання температури, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та насичення крові киснем.

Важливо зазначити, що, хоча COVID-19 має численні неврологічні прояви – від аносмії, черепних і периферичних паралічів до інсульту й енцефалопатії, ці самі симптоми нерідко зумовлені не інфекцією, а іншими гострими чи хронічними неврологічними станами. Дебют односторонньої слабкості, судом або диплопії може мати некоронавірусну етіологію, навіть якщо пацієнт нещодавно переніс інфекцію SARS-Cov2.

Ясно одне – COVID-19 вже сьогодні слід додати до переліку диференційної діагностики у неврологічній практиці. Ймовірно, найближчими роками неврологам доведеться ближче познайомитися з такими лабораторними аналізами, як цитокіни, D-димер, СРБ, феритин, лейкоцитарна формула, а також ПЦР та серологічними тестами на SARS-Cov2 [7].

Підготував **Сергій Романюк**

Список літератури доступний в оригінальній публікації



Анкета читателя

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123**

**Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Неврология. Психиатрия.
Психотерапия»**

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Неврология, психиатрия, психотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

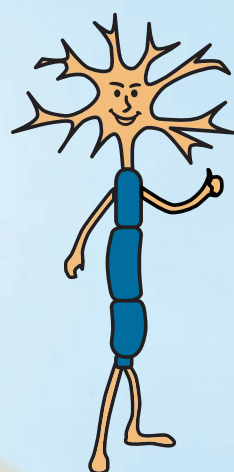
Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Неврология, психиатрия, психотерапия»?

На какую тему?

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



КЕЛТІКАН

той, що сприяє ВІДНОВЛЕННЮ^{*,1-3}

- Стимулює регенерацію мієлінової оболонки¹⁻³
- Відновлює проведення нервового імпульсу¹⁻³
- Покращує дозрівання і регенерацію аксонів⁴



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу КЕЛТІКАН (KELTICAN)

Склад: діючі речовини: 1 капсула містить цитидину-5'-динатрію монофосфату 5,0 мг; уридину-5'-тринатрію трифосфату, уридину-5'-динатрію дифосфату, уридину-5'-динатрію монофосфату – сумарно 3,0 мг (еквівалентно 1,330 мг уридину). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях нервової системи. Код АТХ N07X X. **Фармакологічні властивості.** Активність препарату Келтікан забезпечують фосфатні групи, що необхідні для об'єднання моносахаридів із керамідами для утворення цереброзидів і фосфатидних кислот, які є основою сфінгомієліну і гліцерофосфоліпідів. Сфінгомієлін і гліцерофосфоліпіди є основними компонентами мієлінової оболонки. Таким чином, при застосуванні препарату Келтікан досягається збільшення трофічних властивостей для дозрівання та регенерації аксонів нервової тканини. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування невропатій кістково-суглобового (такі як ішіас, радикуліт), метаболічного (такі як діабетична, алкогольна полінейропатія), інфекційного (оперізувальний лишай) походження, а також запалення лицьового нерва, трійчастого нерва, міжреберної невралгії та люмбалгії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічні реакції.** Не описані. Однак можливе виникнення реакцій гіперчутливості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія/ Ferrer Internacional, S.A., Spain. **Р. П. МОЗ України:** UA/10643/01/01. 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. Gerbershagen H.H. Pharmakotherapie im Bereich des peripheren Nervensystems. TW Neurologie/Psychiatrie 6 (1991) 21–23. 2. Moses E.K. et al. Small molecular weight RNAs: altered metabolism in regenerating nerve. Biochem. Int 5 (1982) 177–184. 3. Watting B. et al. Nukleotide beschleunigen die Nervenregeneration, Z. Klin. Med. 46 (1991) 1371–1373. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Келтікан. * Той, що сприяє відновленню пошкоджених периферичних нервів.

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



Ефективність комплексної терапії з використанням піримідинових нуклеотидів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною полінейропатією

Прогресування тяжкості полінейропатії у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу супроводжується вторинною демієлінізацією, що є наслідком прогресування аксонопатії та імунних порушень. Перспективний метод терапії – комплексний вплив препаратів, що містять піримідинові нуклеотиди. Представляємо до вашої уваги огляд статті L. Skrypko et al., опублікованої в The Pharma Innovation Journal (2016; 5 (9): 68-71). Автори виконали аналіз даних дослідження імунного статусу та ролі імунного фактора у прогресуванні полінейропатії при ЦД 2-го типу, електрофізіологічних маркерів функціонального стану мієліну й ефективності застосування лікарського засобу, що містить піримідинові нуклеотиди, для прискорення мієлінізації та регенерації периферичних нервових волокон.

Механізм розвитку діабетичної полінейропатії

Діабетична полінейропатія (ДПН) – поширене серйозне ускладнення ЦД, одне з найважливіших медико-соціальних проблем сучасної неврології (International Diabetes Federation, 2013). Відомо, що якщо ДПН вже наявна у хворих на ЦД 2-го типу, то надалі, незважаючи на належний глікемічний контроль та виключення факторів ризику, вона продовжує прогресувати (Callaghan et al., 2013).

Нині модель діабетичної нейропатії є мультифакторною і багатовступневою, включає каскад патогенетичних механізмів, тригерним механізмом якого виступає хронічна гіперглікемія, що активує: поліольний шлях утилізації глюкози, який призводить до накопичення сорбіту та фруктози в нервовій тканині; гексозаміновий шлях утилізації з наступним: накопичення проміжних продуктів метаболізму глюкози; утворення великої кількості термінальних продуктів надмірного глікозилювання білків і руйнування мітохондріальної ДНК одним із найактивніших вільних радикалів – супероксидом.

Існує теорія щодо ролі генетичного дефекту, яка полягає у підвищенні чутливості периферичних тканин до гіперглікемії. За даними різних досліджень, до чинників, які сприяють розвитку ДПН, також відносять вік пацієнта, тривалість ЦД, рівень глікозилюваного гемоглобіну (HbA_{1c}) тощо (Edwards et al., 2015; Kasznicki, 2014; Pertseva, 2012). Останнім часом робиться акцент на значенні імунного фактора для прогресування ураження периферичної нервової системи (International Diabetes Federation, 2013; Herder et al., 2015). Вважається, що через порушення обміну речовин, включно із ЦД, виникає феномен аксонального ураження периферичних нервів (Kasznicki, 2014). Але більшість авторів вказують на змішаний тип ураження нервів, тобто комбінації аксоно- й мієлінопатії (Edwards et al., 2015; Gryshina, 2012; Kasznicki, 2014).

Нині досліджено мало діючих речовин, які впливають на фізіологічну регенерацію периферичних нервів. Такі активні компоненти можуть включати піримідинові нуклеотиди (уридин- і цитидинмонофосфат). Ці речовини відіграють важливу роль у синтезі фосfolіпідів та гліколіпідів мембран нейронів, що впливають на синтез мієлінових мембран і прискорюють регенерацію нервових волокон (Muller, 2011; Pertseva, 2012). Терапевтична стратегія при ДПН полягає у забезпеченні комплексної корекції пошкоджених нервів за допомогою засобів нейротропної дії, а саме піримідинових нуклеотидів.

Метою дослідження Л. Skrypko et al. (2016) була оцінка розладів імунного гомеостазу як однієї з патогенетичних ланок виникнення та прогресування полінейропатії у пацієнтів із ДПН та вивчення ефективності препарату, що містить піримідинові нуклеотиди цитидин та уридин, для ремієлінізації пошкоджених нервів.

Таблиця. Динаміка параметрів функціонування мало- та великогомілкового нервів у пацієнтів із ЦД 2-го типу при комплексному лікуванні із застосуванням піримідинових нуклеотидів (M±m)		
Індикатори ЕНМГ	I група, n=36	II група, n=30
Малогомілковий нерв		
Амплітуда моторної відповіді, мВ		
до терапії	2,48±0,43	2,51±0,46
через 3 місяці	2,87±0,52	3,36±0,42
Період резидуальної латентності, мс		
до терапії	4,22±0,11	4,18±0,16
через 3 місяці	3,86±0,18	2,86±0,15 ^{1, 2}
Швидкість проведення збудження, м/с		
до терапії	37,43±0,87	36,88±0,78
через 3 місяці	39,84±0,75*	44,03±0,82 ^{1, 2}
Великогомілковий нерв		
Амплітуда моторної відповіді, мВ		
до терапії	2,52 ± 0,36	2,54 ± 0,33
через 3 місяці	2,71 ± 0,42	3,46 ± 0,48
Період резидуальної латентності, мс		
до терапії	4,18±0,12	4,06±0,13
через 3 місяці	3,82±0,16	3,01±0,11 ^{1, 2}
Швидкість проведення збудження, м/с		
до терапії	36,71±0,58	37,12±0,65
через 3 місяці	40,02±0,68 ¹	43,88±0,72 ^{1, 2}
Примітки: ¹ різниця достовірна щодо показників до проведення лікування (p<0,05); ² різниця достовірна щодо показників пацієнтів I групи (основна терапія) (p<0,05). Адаптовано за Л. Skrypko et al., 2016.		

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 120 осіб із ЦД 2-го типу, ускладненим ДПН (середній вік – 49,18±1,86 року). Середній вміст HbA_{1c} становив 9,26±0,64%, що вказувало на декомпенсацію ЦД. Дослідження включало пацієнтів на ІА, ІВ і ІІІ симптоматичній стадії ДПН за класифікацією R.J. Dyck et al. (1999). Клінічні симптоми хворих представлені на рисунку. Контрольну групу являли 20 практично здорових осіб. Електронейроміографічне (ЕНМГ) дослідження мало-/великогомілкового нервів проводили тричі на обох ногах з усередненням параметрів. Також визначали імунний статус пацієнтів.

Із метою вивчення ефективності запропонованого лікування пацієнтів поділили на дві клінічні групи. Учасники першої (n=36) отримували основну терапію, другу (n=30) склали ті, що на додаток до базового лікування приймали препарат із вмістом набору піримідинових нуклеотидів, як-от цитидину-5-монофосфатна натрієва сіль (5 мг), уридину-5-тринатрію трифосфат, уридину-5-динатрію дифосфат, уридину-5-динатрію монофосфат (1,33 мг) (по 1 капсулі перорально тричі щодня протягом 30 днів).

Результати дослідження Зміни ЕНМГ-параметрів

У пацієнтів із ДПН ІА стадії було відзначено вірогідне зниження амплітуди моторної відповіді мало- та великогомілкового нервів порівняно з даними практично здорових осіб: до 41,1 та 41,28% (p<0,05) відповідно. Також спостерігали значущі зміни показників маркерів функціонального стану мієліну. Так, період резидуальної латентності (РЛ) було подовжено щодо нормативних даних до 92 та 81,2% (p<0,05), а швидкість проведення збудження (ШПЗ) нервом зменшилися на 15,4 та 16,5% (p<0,05) відповідно. Отримані результати свідчать, що пошкодження рухових волокон нервів у хворих на ЦД 2-го типу, ускладнених ДПН ІА стадії, характеризувалося змішаним характером. Так, паралельно із пошкодженням аксону виявлені ознаки демієлінізації не лише в найдистальніших нервових волокнах, що було засвідчено завдяки подовженню РЛ, але й у проксимальних ділянках, на що вказувало уповільнення ШПЗ. Ознаки ураження мієліну в пацієнтів цієї когорти спостерігалися з однаковою інтенсивністю в обох рухових нервах нижніх кінцівок.

Всі показники ЕНМГ-тестування нервів нижніх кінцівок у пацієнтів із ЦД 2-го типу, ускладнених ДПН ІВ стадії, були відмінними від даних осіб контрольної групи (p<0,05); параметри РЛ та ШПЗ при аналізі малогомілкових нервів значно відрізнялися від таких у хворих на ДПН ІА стадії з невеликою зміною амплітуди моторної відповіді (p>0,05). До того ж показник ШПЗ малогомілкових нервів був значно нижчим порівняно з таким у пацієнтів із ДПН ІІІ стадії (p<0,05). Виразні зміни у функціональному стані мієліну малогомілкових нервів у цій когорті хворих відображають силу розгиначів стопи і пальців ніг та визначають ступінь парезу м'язів, які вони іннервують.

У пацієнтів із ЦД 2-го типу, ускладнених ДПН ІІІ стадії, виявлене виразне прогресувальне ураження периферичних нервів. Всі ЕНМГ-показники були значно гіршими за такі у хворих на ДПН ІА стадії, а деякі – за результати дослідження нервів у осіб із ДПН ІВ стадії. Порівняно з параметрами учасників контрольної групи, амплітуда моторної відповіді у пацієнтів із ДПН ІІІ стадії зменшилася на 23,2 та 28,4% (p<0,05) відповідно, РЛ була подовжена вдвічі (p<0,001), а ШПЗ уповільнилася до 73,6% (p<0,05) та 74,8% (p<0,0) відповідно. Це вказує на змішаний тип ураження периферичних нервів ніг у хворих на ЦД 2-го типу із переважанням аксонопатії.

Таким чином, при оцінюванні динаміки змін ЕНМГ-параметрів відповідно до наявності ДПН ІА та ІІІ стадій у пацієнтів із ЦД 2-го типу були виявлені ознаки змішаного ураження рухових волокон нервів із переважною аксонопатією. У хворих на ДПН ІІВ стадії, паралельно з поглибленням аксонального ураження, встановлене тяжке ураження мієліну, більш виражене у малогомілкових нервах.

Зміни імунологічних параметрів

Аналіз даних імунологічного дослідження показав порушення у системі клітинного та гуморального імунітету. Суттєвої різниці за вмістом Т-хелперів (CD4+) у пацієнтів порівняно із групою контролю не виявлено (p>0,05). Водночас зафіксовано достовірне зниження кількості Т-супресорів (CD8+) в осіб із ДПН ІІВ/ІІІ стадій порівняно з особами контрольної групи і хворими на ДПН ІА стадії (p<0,05) та ймовірну міжгрупову різницю за цим показником між пацієнтами із ДПН ІІВ/ІІІ стадій (p<0,05). Такі зміни можуть призводити до збільшення функціональної активності В-клітин і, відповідно, посилення синтезу імуноглобулінів (Ig), що зумовлюватиме прогресування дисфункції периферичних нервів у осіб із ЦД 2-го типу.

При порівнянні з контрольною групою було встановлене зниження вмісту субпопуляції природних кілерів – CD16+NK-клітин: до 12,21±0,47%; 11,78±0,67% та 10,03±0,38% у пацієнтів із ДПН ІА, ІВ та ІІІ стадій відповідно (p<0,05); різниця виявилася достовірною при зіставленні з параметрами хворих із різними стадіями

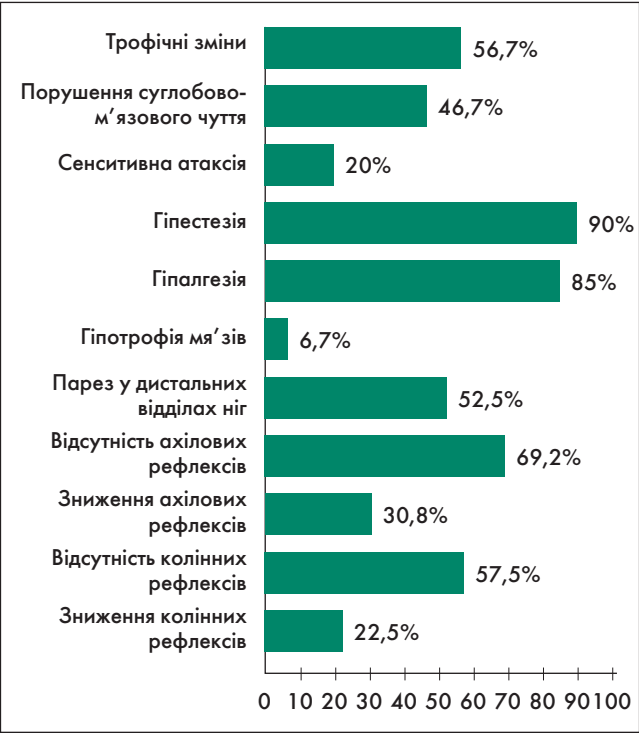


Рисунок. Частота неврологічних симптомів у хворих на ЦД 2-го типу із ДПН

Примітка: Адаптовано за Л.А. Скрипка, 2017.

ДПН (p<0,05). Також зареєстровано високий вміст CD19+В-лімфоцитів: у пацієнтів із ДПН ІА стадії – до 16,02±0,17%, ІВ стадії – до 18,11±0,83%, ІІІ стадії – до 22,16±0,55% (p<0,05), що вказує на активне продукування антитіл. Зміни співвідношення хелперів та супресорів відображено у значному підвищенні імунорегуляторного індексу (p<0,05) як міри активності процесу, що відбувся із прогресуванням ДПН. При порівнянні з групою контролю спостерігали значне зростання вмісту IgG: до 20,82±1,06 г/л у пацієнтів із ДПН ІА стадії, 23,81±1,12 г/л – ІВ стадії, 25,75±0,66 г/л – ІІІ стадії (p<0,05) та тенденцію до підвищення рівня IgM: до 1,55±0,83 та 1,82±0,64 г/л (p>0,05) в осіб із ДПН ІА та ІІІ стадій відповідно.

Обговорення

У дослідженні виявлено, що пацієнти із ЦД 2-го типу характеризуються зміною всіх ланок імунної системи із прогресуванням ступеня руйнування периферичних нервів. Кореляційний аналіз свідчить про те, що в осіб із ЦД 2-го типу, ускладнених ДПН, мієлінопатія, яка супроводжує аксональне ураження периферичних нервів, є наслідком імунної дисфункції. Таким чином, у хворих на ЦД 2-го типу симптоматична стадія ДПН ускладнюється вторинною мієлінопатією, яка зазвичай спостерігається при прогресуванні аксонопатії та зумовлює руйнування мієліну через порушення імунітету.

Отримані дані щодо імунопатологічних та ЕНМГ-порушень можуть виявитися корисними для розвитку патогенетичної терапії. При комплексному лікуванні із застосуванням піримідинових нуклеотидів встановлено найбільш значущий вплив на динаміку показників ЕНМГ, хоча не всі показники досліджуваних нервів змінювалися рівномірно й однаково (таблиця).

Висновки

Таким чином, при дослідженні параметрів функціонування мало- та великогомілкового нервів на тлі як основного, так і запропонованого лікування спостерігалася тенденція до:

- збільшення показника амплітуди моторної відповіді, що характеризує позитивну динаміку функціонального стану аксона, яка зберігається через три місяці після лікування (p>0,05);
- скорочення резидуальної латентності при аналізованні мало- та великогомілкового нервів після курсу терапії у пацієнтів обох груп; в осіб ІІ групи виявлене достовірне поліпшення показника порівняно з І групою та станом хворих ІІ групи до початку лікування, що було зафіксовано у пізній період дослідження – через три місяці (p<0,05);
- значуще покращання швидкості проведення збудження по рухових волокнах досліджуваних нервів у пацієнтів ІІ групи (p<0,05).

Отримані результати демонструють суттєвий ефект препаратів, що містять піримідинові нуклеотиди цитидин та уридин, а саме здатність відновлювати функціональний стан мієліну та стимулювати максимальний потенціал для відновлення. Поліпшення показників клітинного й гуморального імунітету на тлі лікування в межах оцінки даних не описане. Цей факт заохочує до продовження пошуку фармакологічних засобів, які могли б також блокувати аномальні автоімунні механізми патогенезу полінейропатії в осіб із ЦД 2-го типу.

Підготувала **Маргарита Марчук**

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»
UA/CYTI/0620/0008

АЛЬФАХОЛІН®

ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТ

Лікує⁴ ментальні розлади при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях ЦНС^{1,3}

Активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран¹

Покращує пам'ять та пізнавальні здібності¹

Позитивно впливає на показники емоційного стану і поведінки¹



Усвідомлюй ясно, думай швидше, пам'ятай потрібне!²

Розчин оральний, 600 мг/7мл, 7 мл, №10

Має апельсиновий смак. Приймати по 1 флакону розчину 2 рази на добу. Тривалість лікування лікар визначає індивідуально.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ. РП UA/17917/01/01. **Склад:** діюча речовина: choline alfoscerate; 7 мл препарату містять холіну альфосцерату 600 мг. **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07AX02. **Фармакокінетика.** Холіну альфосцерат є лікарським засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на центральну нервову систему (ЦНС). Альфахолін® позитивно впливає на функцію пам'яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану і поведінки, погіршення яких було зумовлене розвитком інволюційної патології головного мозку. Холіну альфосцерат як носій холіну і попередній агент фосфатидилхоліну має потенційну спроможність запобігати і коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому, тобто може впливати на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонок нервових клітин. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структуру ретикулярної формації головного мозку і сприяє відновленню свідомості при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** Психоорганічний синдром на фоні інволюційних та дегенеративних процесів в головному мозку, наслідки цереброваскулярної недостатності або первинні та вторинні когнітивні порушення в літніх людей, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації уваги. Порушення поведінки та афективної сфери в людей літнього віку: емоційна лабільність, підвищена дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Період вагітності або годування груддю. Вік пацієнта до 18 років (у зв'язку з відсутністю даних). Виразне психомоторне збудження в пацієнтів із психотичними розладами. **Спосіб застосування та дози.** Приймати по 1 флакону розчину орального 2 рази на добу. Вказана доза може бути збільшена лікарем. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. На початку лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є мінущими і не потребують припинення лікування, але можливе тимчасове зниження дози. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Розчин для ін'єкцій, 1000 мг/4 мл, 4 мл, № 5

Вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу 15-20 днів.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ. РП UA/17917/02/01 **Склад:** 1 ампула по 4 мл розчину містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Фармакокінетика.** Механізм дії ґрунтується на тому, що при потрапленні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну – одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, Альфахолін® покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структуру ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** • Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева піквільна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). • Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності в людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лікарського засобу або до його компонентів. Психотичний синдром, при тяжкому психомоторному збудженні. Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах Альфахолін® вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом від 15 до 20 днів. **Діти.** Досвід застосування препарату Альфахолін® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції в місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є тимчасовими і не потребують припинення лікування, але може знадобитися тимчасове зниження дози. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для ін'єкцій. 2. Цей вираз є рекламним слоганом. Мається на увазі описаний в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Альфахолін® р-н для ін'єкцій та Альфахолін® р-н для перорального застосування позитивний вплив на функцію пам'яті та пізнавальні здібності. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для перорального застосування. 4. Під словом «лікує» мається на увазі застосовується в лікуванні.

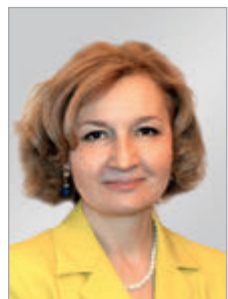
Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

НАВЕДЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ, СЕМІНАРАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

Нейросимпозіум 2020: обмін досвідом ведення пацієнтів із неврологічними проблемами

Міжнародна неврологічна конференція «XII Нейросимпозіум» з успіхом пройшла 8-10 вересня 2020 року в Одесі. Прихильність медичної спільноти до безперервного навчального процесу не зазнала змін унаслідок епідемії COVID-19 та стала фактором залучення інноваційних технологій для максимального поширення обговорюваних тем. Представляємо до вашої уваги доповіді, об'єднані темою надання оптимальної та ефективної допомоги пацієнтові на основі практичного досвіду професіоналів.

Прогресивні наслідки черепно-мозкової травми, агресія та суїцидальність — чи є зв'язок?



Професорка кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. **Тетяна Миколаївна Слободін** розпочала конференцію з доповіді, що стосувалася хронічних наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ). Класичною є кореляція наслідків травми зі ступенем тяжкості ЧМТ у гострому періоді: легка — втрата свідомості <20 хв, посттравматична амнезія ≤24 год, оцінка за шкалою ком Глазго (GCS) — 13-15 балів; середня — втрата свідомості тривалістю 20 хв — 6 год, оцінка за GCS — 9-12 балів; тяжка — втрата свідомості ≥6 год, оцінка за GCS — 3-8 балів.

Довгострокові наслідки ЧМТ додатково залежать від частоти та черговості нанесення навіть відносно незначного травматичного пошкодження. Детально було розглянуто диференційну діагностику різних варіантів хронічних наслідків ЧМТ:

1. Хронічний гіпопітuitarизм — проявляється переважно дефіцитом гормону росту.

2. Хронічний посткомоеційний синдром — характеризується збереженням неврологічної симптоматики упродовж >3 місяців після ЧМТ. Відзначається у 40-80% осіб, що перенесли легку ЧМТ, у 10-15% симптоми тривають до року (Hall et al., 2005; Roe et al., 2009; Williams et al., 2010). Незважаючи на суб'єктивні прояви, когнітивні розлади наявні як одразу після травми, так і через тривалий час після неї (Bleiberg et al., 2004). Внаслідок того, що найбільше у патологічний процес залучаються лобна, скронева частка, лімбічна система та мозочок, основними симптомами є (Harmon et al., 2013):

- головний біль;
- запаморочення;
- порушення уваги, пам'яті, виконавчих функцій;
- дратівливість, апатія, контроль імпульсів, соціальна дезадаптація;
- розлади сну.

Із метою об'єктивізації орієнтації, рівноваги, координації, пам'яті та неврологічних симптомів слід застосовувати такі інструменти, як опитувальник Ривермід щодо симптомів стресу мозку (PCSQ), стандартизована оцінка стресу головного мозку (SAC).

Хронічна травматична енцефалопатія (ХТЕ) — прогресивне нейродегенеративне захворювання, що виникає внаслідок регулярних легких ЧМТ. Частіше ХТЕ зустрічається у спортсменів (особливо гравців в американський футбол), ветеранів бойових дій. Уперше ХТЕ описано 1928 р. як «синдром пропущеного удару» (punch-drunk syndrome) у 15 боксерів, які протягом кар'єри перенесли повторні удари по голові й мали як психіатричні симптоми, так і тяжкі порушення пам'яті, нейрокогнітивні розлади, аналогічні типовим для пацієнтів із деменцією.

Драматичність ХТЕ пояснюється масштабом ураження головного мозку. О. Farkas et al. 2007 р. описали біохімічні зміни у мозку при ЧМТ: нейрональне пошкодження і смерть (в зонах пошкодження), дифузне нейрональне пошкодження та двобічну загибель (некроз/апоптоз) нейронів далеко за межами вогнища удару: в неокортексі, гіпоталамусі, проміжному мозку, стріатумі, мозочку.

Патогенез ХТЕ базується на залученні у патологічний процес (Ling et al., 2015):

- аксонів — аксональний набряк та порушення провідності, дифузне аксональне пошкодження, порушення аксонального транспорту та зв'язку т-білка з тубуліном, його гіперфосфорильовання, відкладення т-олігомерів та фібрилярних клубків, трансинаптичне поширення т-білка у борозни та периваскулярних ділянках, відкладення протеїну TDP-43;
- нейронів — дизрегуляція іонних каналів; деполяризація постсинаптичної мембрани, на якій знаходяться рецептори N-метил-D-аспартату; збільшення вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} ; активація кальпаїну; енергетична криза в уражених нейронах; гостра нейрональна дисфункція;
- судин — мікрогеморагії, збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра, фокальна ішемія;
- клітин глії — запальний цитокіновий каскад, активація мікроглії, мікро- та астогліоз, формування гліального «рубця» навколо вогнища ураження та перивентрикулярно.

Як було зазначено, кратність і черговість нанесення травматичного пошкодження відіграє провідну роль у ХТЕ та є наслідком повторної травми голови (струсу), що передую повному регресу симптоматики після попередньої травми, в результаті чого розвивається зловиясний набряк мозку (McCrory, 2001). Подібно синдрому ювенільної травми, ХТЕ найчастіше зустрічається у підлітків, переважно хлопчиків, 71% гравців в американський футбол, 14% боксерів, а також хокеїстів та каратистів (Mori et al., 2006). Додатковими факторами є жіночий вік, низький IQ, наявність алелю APOE-e4, білка S-100B у крові, приймання психотропних препаратів, алкоголю, канабіноїдів в анамнезі, розвиток депресивного, тривожного розладу та агресії преморбідно.

Глибина ушкодження головного мозку при ХТЕ зумовлює типовий клінічний патерн, що проявляється у декількох доменах (Jordan, 2013; Stern, 2013):

1. Психіатричний — агресія та суїцидальність — облігатні симптоми, депресія, апатія, імпульсивність, психотична симптоматика.
2. Когнітивний — зниження концентрації уваги, дефіцит пам'яті, виконавчих функцій, зорово-просторова дисфункція, порушення мови, фронтотемпоральна деменція.
3. Руховий — порушення ходи, координації, дизартрія, атаксія, спастичність, екстрапірамідні розлади (тремор).

Високий ризик суїцидальності (навіть на ранніх стадіях) у пацієнтів із ХТЕ, що становить 11,7-17,5% (у загальній популяції — 1,5-4,8%), може бути пояснений поширенням т-процесу на лімбічні структури та синю пляму (Omali, 2010).

На протидію факторам ризику Т.М. Слободін навела перелік захисних механізмів мозку за травматичного ураження, як-от:

- експресія антиоксидантних цитопротекторних генів за рахунок активації факторів транскрипції;
- захоплення вільних радикалів;
- активація неспецифічних інгібіторів апоптозу;
- аксональний спраутинг (ріст ураженого аксона) у глибоких відділах мозку;
- зміна проникності мембран популяцій нейронів, що здатні до підвищеного захоплення речовин з оточуючого середовища;
- посилений нейрогенез за рахунок активації мікроглії.

Серед найбільш вивчених фармакологічних засобів, що впливають на процес ушкодження мозку внаслідок хронічної травми, слід відзначити холін. Він є попередником ацетилхоліну, що активує ацетилхолінові рецептори nACh і δ-1R, які регулюють імунні відповіді, зменшують активацію мікроглії, тим самим пригнічують нейрозапалення й апоптоз, а також блокують синтез амілоїдних бляшок (Brailoiu et al., 2019; Jin et al., 2015).

Таким чином, беззаперечною є терапевтична роль препаратів, що містять холіну альфосцерат. Доповідачка виділила вітчизняний препарат **Альфахолін®** виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», який здатен впливати на декілька патофізіологічних та клінічних патернів хронічного травматичного ураження мозку:

- активує процеси відновлення нейронів;
- поліпшує пам'ять і пізнавальні здібності;
- зменшує прояви меланхолії та емоційної лабільності.

Для зручності застосування препарату в клінічних випадках наявності ментальних розладів травматичного, нейродегенеративного та судинного генезу доступні декілька лікарських форм:

1. **Альфахолін®** розчин для ін'єкцій 1000 мг / 4 мл № 5; вводити внутрішньом'язово (в/м) або внутрішньовенно (в/в), повільно, по 1000 мг на добу протягом 15-20 днів.

2. **Альфахолін®** розчин для перорального застосування 600 мг / 7 мл № 10; приймати по 1 флакону двічі на добу в середньому протягом шістьох місяців.

Також, за словами Т.М. Слободін, важливо пам'ятати, що збільшення в харчовому раціоні вмісту продуктів, збагачених холіном (як-от соєве молоко, тофу, кіноа та броколі), має протективний вплив у плані розвитку хвороби Альцгеймера.

Тактика ведення пацієнтів з інсультом у вертебробазиллярному басейні



Асистент кафедри неврології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, к. мед. н. **Геннадій Петрович Пасичник** та лікарка-невропатологиня цього ж відділення, к. мед. н. **Юлія Миколаївна Мартинчук** мультиспеціаліарною командою розглянули тактику ведення пацієнта при виникненні інсульту у вертебробазиллярному басейні (ВББ). На такі інсульти в різних країнах припадає від 14 до 35% випадків, а середній показник летальності становить 4-35%. У разі ураження базиллярної артерії розвиваються найтяжчі форми інфаркту зі зменшенням стовбура мозку, швидким розвитком коми або синдромом locked-in, за якого летальність сягає 90-95%.



Локалізація інсульту, його розміри і клінічний перебіг залежать від зони кровопостачання артерії, її діаметра, потужності анастомозів. Тому нерідко спостерігається атипичний перебіг вертебрально-базиллярного інфаркту, що ускладнює діагностику й вибір адекватної терапії. Можливості комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) не завжди дозволяють виявити інсульт у ВББ у гострому періоді.

У контексті зазначеної тематики спікери навели клінічні випадки із власного досвіду.

Клінічний випадок № 1

Пацієнт П., 64 роки, з ознаками гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у басейні правої середньої мозкової артерії, гемоконцентрацією та відсутністю даних щодо геморагії на КТ. Було прийняте рішення проводити тромболітичну терапію (ТЛТ). Однак на початку ТЛТ стан хворого стрімко погіршився: оцінка за GCS — 14 балів, за шкалою інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США (NIHSS) — 14 балів; не конвергує, горизонтальний ністагм; дизартрія, дисфагія, дисфонія; периферичний парез VII пари справа; девіація язика ліворуч, лівобічна гіпотонія у кінцівках, плегія в руці, глибокий парез у лівій нозі; сухожилкові та періостальні рефлексів — S>D, двобічний симптом Бабінського, лівобічна гемігіпестезія. Поступово у процесі ТЛТ було відзначено позитивну динаміку, за добу МРТ засвідчила наявність ознак гострої ішемії у стовбурі та дрібного вогнища — у правій скроневій частці.

Діагноз було змінено на ГПМК за ішемічним типом у стовбурі головного мозку та правій скроневій частці (атеротромботичний підтип) із бульбарним синдромом, периферичним прозопарезом, глибоким лівобічним геміпарезом до плегії в руці, лівобічною гемігіпестезією. Стенозуючий атеросклероз артерій (загальна сонна артерія — до 75%, обидві внутрішні сонні артерії — до 60%).

Подальша схема лікування включала:

- протинабрякову терапію — гіперосмолярні розчини, гліцерин, діуретики;
- експфузію (400 та 300 мл);
- інфузійну терапію — ізоосмолярні розчини: Плазмовен® (натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид дигідрат, магнію хлорид гексагідрат, натрію ацетат тригідрат, L-яблучна кислота), розчин Рінгера;
- гепарин внутрішньовенно перфузійно, надалі — низькомолекулярний гепарин у лікувальних дозах;
- дезагреганти — ацетилсаліцилову кислоту;
- інгібітори протонної помпи — езомепразол;
- холіну альфосцерат — **Альфахолін®**;
- статини — розувастатин.

Внаслідок застосування вказаної тактики було досягнуто збільшення сили в кінцівках до 4 балів, відновлення мови, ковтання, чутливості, оцінки за шкалою NIHSS — 4 бали. Додатково виявлено гіпонлазію обох хребтових артерій. Пацієнтові було рекомендовано подвійну антиагрегантну терапію.

Клінічний випадок № 2

Пацієнт К., 30 років, оцінка за NIHSS — 4 бали, ністагм дрібноамплітудний горизонтальний, брадилалія, скандована мова, адиадохокінез, інтенційний тремор, атаксія справа, симптом Стюарта — Холмса, м'язова гіпотонія. За даними МРТ: гостра ішемія у правій півкулі мозочка. За результатами обстежень жодного фактора ризику не встановлено. При проведенні полімеразної ланцюгової реакції з метою діагностики причини тромбофілії було виявлено мутації генів: F7 — гетерозиготне носійство (VII фактор), F13 A1 — гетерозиготне носійство (XIII фактор).

Лікування передбачало застосування:

- антикоагулянтної терапії — гепарину в/в перфузійно з контролем активованого часткового тромбопластинового часу (цільовий рівень — 60-70 с) та часу за Дьюком, надалі — низькомолекулярного гепарину в лікувальних дозах;
- інфузійних методів — ізоосмолярних розчинів, Плазмовену;
- протинабрякових засобів;
- холіну альфосцерату — **Альфахоліну**;
- статинів — розувастатин;
- інгібіторів протонної помпи — рабепразолу;
- венотоніків.

Завдяки вказаній тактиці пацієнт був виписаний через 22 доби з незначним неврологічним дефіцитом (легкою атаксією). Хворому рекомендовано приймання прямого орального антикоагулянту — дабігатрану етексилату.

Клінічний випадок № 3

Пацієнт Л., 72 роки, з комою неуточненого генезу; за GCS — 8 балів, за NIHSS — 10 балів; тахісистоїчна форма фібриляції передсердь; гіперглікемія (25 ммоль/л), кетоацидоз, виражена бронхорея. За даними МРТ: гостра ішемія в обох півкулях мозочка.

Було прийняте рішення застосувати такий план терапії:

- інфузійні методи — Плазмовен®, ксилат, розчин Рінгера, фізіологічний розчин NaCl;
- інсулін в/в перфузійно;
- протинабрякові заходи;
- антикоагулянти та дезагреганти;
- антиаритмічні засоби;
- α-ліпоєва кислота;
- холіну альфосцерат — **Альфахолін®**;
- статини — розувастатин;
- інгібітори протонної помпи;
- харчування та відновлення волеї через назогастральний зонд;
- проведення ранньої (на 3-тю добу) дилатаційної трахеостомії;
- реалізація малоінвазивної гастростомії (запобігає розвитку саркопенії та втраті ваги у ослаблених пацієнтів, що харчуються через зонд).

У відносно задовільному стані, з функціонуючою гастростомиєю через неповне відновлення ковтання, пацієнт був виписаний на 35-ту добу.

Початок на попередній стор.

Особливості лікування інфаркту у ВББ: розширене терапевтичне вікно тромболізу (можливе збільшення до 6 год при оклюзії базилярної артерії), активні протинабрякові заходи (профілактика вклинення), обмежене використання тромбекстракції, захист дихальних шляхів (інтубація, рання трахеостомія), профілактика аспірації (положення в ліжку, назогастральний зонд, раннє накладання гастростоми), активна рання реабілітація (лікувальна фізкультура, логопед).

Спікери поділились власними базовими принципами ведення пацієнтів. Так, моніторинг включає наступні показники:

- сатурація (при $SpO_2 < 92\%$ простежується зростання парціального тиску вуглекислого газу, що спричиняє набряк гідрофільної речовини мозку);
- частота та глибина дихання (тахіпное збільшує присмоктувальну дію грудної клітки, що підвищує тиск у легеневи артеріях та призводить до набряку мозку);
- артеріальний тиск (різке зниження може спричинити гіперфузію, особливо у ВББ);
- частота серцевих скорочень, серцевий ритм;
- температура, рідинний баланс;
- рівень глікемії (корекція — лише інсуліном короткої дії).

Профілактика розладів дихання та аспірації передбачає контроль положення в ліжку (головний кінець на 30° вищий) для зниження внутрішньочерепного тиску та профілактики аспірації, забезпечення зволоженням киснем за ознак гіпоксії, впровадження дихальної гімнастики, вібраційного масажу. При виявленні пневмонії доцільно призначати антибіотики, муколітики, інгаляції. За потреби встановлюють повітровід, проводять інтубацію, штучну вентиляцію легень, санаційну бронхоскопію, також виконують ранню трахеостомію.

Волемічна підтримка передбачає введення рідини ентеральним та в/в шляхом (40 мл/кг, 2,5–4 л), але кількість і склад рідини для ентерального введення визначають з урахуванням ступеня волемії, характеру електролітичних та біохімічних зрушень, гематокриту, центрального венозного тиску, добового водного балансу (внутрішньовенно + ентерально = перспірація + діурез). Слід пам'ятати, що втрату рідини підвищують гіпертермія, діарея і тахіпное.

Вибір розчину для в/в інфузії залежить від осмолярності плазми:

- за нормальної осмолярності плазми (300 мосм/л) — ізоелектролітні розчини, як-от розчин Рінгера, Плазмовен®;
- за гіпернатріємії та гіперхлоремії — розчин Хартмана, Три-соль (натрію хлорид, калію хлорид, натрію гідрокарбонат), вода ентерально, проносні засоби;
- за зниження показників електролітів — гіпертонічні розчини дефіцитних електролітів;
- за виразної гемокоцентрації — експфузія.

Усунення вторинної причини підвищення внутрішньочерепного тиску є обов'язковим. До таких відносять неправильне положення тіла й голови (компресія вен ший), гіпоксемію, гіперкапнію, гіпертермію, біль, гіпертензію.

Лікування набряку мозку передбачає призначення:

- осмодіуретиків і гіперосмолярних розчинів (за осмолярності < 320 мосм/л);
- гіпертонічних розчинів хлориду натрію;
- розчину альбуміну (20–25%);
- гліцерину або масляних розчинів ентерально;
- барбітуратів, пропופолу, бензодіазепінів;
- штучної вентиляції легень.

Із метою медикаментозної нейропротекції при інфарктах у ВББ лікарі рекомендують застосовувати холіну альфосцерат (Альфахолін® розчин для ін'єкцій 1000 мг / 4 мл або Альфахолін® розчин для перорального застосування 600 мг / 7 мл), який чинить вплив щодо:

1. Збільшення об'ємної швидкості кровотоку (особливо в судинах ВББ).
2. Поліпшення центральної гемодинаміки.
3. Підвищення рівня біопотенціалів мозку.
4. Підвищення частоти α -ритму в центральній, скроневій та потиличній ділянках у структурі електроенцефалограми.
5. Скорочення тривалості та зниження виразності розладів свідомості за рахунок активації кіркових та стовбурових структур.
6. Відновлення рухових, мовних та когнітивних функцій.
7. Нівелювання ментальних розладів при травматичних, судинних та дегенеративних ураженнях ЦНС.

Підсумовуючи, доповідачі наголосили: клінічна і радіологічна діагностика інфарктів у ВББ є утрудненою, адже даний варіант інсульту супроводжується найтяжчим перебігом зі швидким розвитком коми і високою летальністю. При оклюзії хребтової артерії терапевтичне вікно для ТЛТ збільшується до 6 год. При лікуванні інфаркту у ВББ важливими є активні протинабрякові заходи, профілактика і корекція розладів дихання, нормалізація порушення гемодинаміки, адекватна волемічна підтримка, раннє ентеральне харчування та активна рання реабілітація.

Психогенні рухові розлади: як стати Шерлоком Холмсом у неврології?



Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, д. мед. н., професор **Михайло Михайлович Орос** поділився знаннями із власного досвіду щодо психогенних (невротичних) рухових розладів. Вони характеризуються виникненням симптомів за відсутності органічного ураження екстрапірамідних структур головного мозку та проявляються у вигляді парезів, паралічів, дисбазій, дискінезій (як-то тремор, міоклонія, дистонія, паркінсонізм, тик), психогенних рухів обличчя й очей, психогенної епілепсії, що в минулому розцінювали як прояви істерії: псевдопараліч, псевдоепілептичні напади, псевдоатаксія (Шток та співавт., 2002).

За DSM-4-TR реакції конверсії визначали як соматоформні розлади, однак у МКХ-10 конверсійні симптоми класифіковані як дисоціативні. Вони входять до діагностичної рубрики під назвою «Невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні розлади» (F40–F48), зокрема в розділі F44, тобто розлади, які виражаються у втраті свідомого контролю над пам'яттю і відчуттями з одного боку і над контролем рухів тіла — з іншого.

Складність діагностики функціонального неврологічного розладу (ФНР) пов'язана зі страхом стигматизації. Тому пацієнти знаходять «притулок» у неврології, терапевтів, окулістів, хірургів, що можуть спрямувати діагностичний і терапевтичний пошук на хибний шлях органічної патології. За даними А.А. Stone et al. (2010), психогенні неврологічні розлади становлять понад 16% від усіх звернень до невролога. Додатково перебіг ФНР може підкріплюватися вторинною вигодою, що призводить до відстрочення одужання.

Як відомо, в основі ФНР лежить психологічний конфлікт або стрес, з якими в реальному житті людині впоратися важко. Тому вона несвідомо «виробляє» псевдоневрологічні симптоми, що дозволяють подолати тяжкий особистісний психологічний конфлікт або нетерпимі спогади про минулі події через «відтворення» соматичного симптому. Перетворення глибинного психологічного конфлікту на соматичний симптом називають конверсійним розладом (термін виник після робіт З. Фрейда із психоаналізу). Важливо зазначити, що поява ФНР є несвідомою — дана ознака відрізняє конверсійні симптоми від симуляції або синдрому Мюнхгаузена.

Функціональні методи нейровізуалізації дозволили виявити деякі патофізіологічні особливості у пацієнтів із ФНР:

1. Мигдалеподібне тіло знаходиться у стані підвищеної функціональної активності та більшою мірою активується на стимули ззовні.
2. Активніший лімбіко-моторний функціональний зв'язок, особливо між правою амігдалою і додатковою моторною корою у відповідь на емоційні стимули, що, цілком імовірно, генерує рухові феномени.
3. Зменшення лівої дорсолатеральної префронтальної кори та двобічне посилення реакцій із мигдалини.
4. Зниження регіонального мозкового кровотоку й електричної активності в таламусі, шкаралупі та хвостатому тілі на боці, протилежному такому із проявами психогенних симптомів. Окрім того, низька активність у контралатеральному хвостатому ядрі пов'язана з поганим прогнозом.
5. Хвостате ядро отримує сигнали з лімбічної системи через мигдалину й орбітофронтальну кору, кодуючи емоційну значимість події відповідно до досвіду. Це викликає чи пригнічує рухову поведінку у відповідь на емоційний стан руху (Альошина та співавт., 2006).

Амігдала є важливою структурою в модуляції мотивованої уваги та підготовці до дій (Whalen et al., 2009). Базолатеральна мигдалина отримує дані з таламуса, гіпокампа, кори головного мозку та має вихід до стріатуму, гіпокампа, орбітофронтальної кори. Вона відіграє певну роль в асоціативному навчанні, а саме надає мотиваційного значення стимулам, а центральне ядро підтримує цей стимул як джерело уваги (Lang, Davis, 2006). Психічне здоров'я та тривожність співвідносяться зі збільшенням об'єму правої мигдалини при ФНР.

Клінічні особливості психогенних парезів порівняно з органічними є загальновідомими, однак професор М.М. Орос навів перелік унікальних проб:

1. Проба Гувера — описана американським лікарем С.Ф. Hoover (1908), базується на феномені координаторних синкinezій в осіб з істинним парезом. По-перше, пацієнта, що перебуває у положенні лежачи на спині, просять підняти ослаблену ногу, рука лікаря знаходиться в цей час під п'ятою іншої ноги. При істинному парезі хворий намагатиметься тиснути п'ятою здорової ноги на руку лікаря, щоб підтримати паретичну кінцівку. Можна припустити наявність функціонального парезу за відсутності тиску здорової ноги на кисть лікаря. По-друге, при органічному геміпарезі паретична кінцівка тиснутиме вниз із меншою силою, ніж здорова; в осіб із психогенним парезом цієї відмінності не виявиться. По-третє, якщо пацієнтові з функціональним парезом при підйомі здорової ноги вгору чинити опір, він буде тиснути п'ятою нібито паралізованої ноги на руку лікаря навіть із більшим зусиллям (Совков, 2018).
2. Тест відведення стегна — запропонований японським неврологом М. Sonoo (2004): лікар, який перебуває у ножного кінця ліжка, просить пацієнта максимально розвести ноги, а потім, докладаючи однакового зусилля руками, що знаходяться на рівні латеральних кісточок ніг, починає їх зсувати. Слабка нога виявляється відразу: вона починає переміщатися в бік здорової ноги. Далі лікар переміщає здорову ногу по середній лінії та просить відвести хвору ногу максимально вбік, при цьому продовжує створювати однаковий опір ногам. При органічному парезі здорова нога перебудуватиме у нерухомому стані в силу опозиційного синергізму. При функціональному парезі «слабкоюю» стає також здорова нога і починає рухатися у бік хворої (відсутній синергізм).
3. Тест «центральної травми хребта» — розроблений японськими дослідниками І. Yague et al. (2004): пацієнт знаходиться на ліжку в положенні лежачи на спині, лікар пасивно згинає його ноги у колінних суглобах. При органічному парезі нога відхиляється назовні і опускається — якщо хворий у змозі утримувати ноги в зігнутому положенні, тест вказує на психогенний парез.
4. Тест нестандартних рухів: допомагає виявити істинну силу у функціонально уражених кінцівці за рахунок виконання нетипових рухів.
5. Дослідження м'язового тону: при функціональних розладах простежується флуктуація тону.
6. Наявність «псевдовоскової гнучкості»: пацієнт зберігає не типовий для парезу стан кінцівки, наданий лікарем.
7. Верхня проба Барре — Мінгаццині (тест на пронацію руки): пацієнта просять підняти перед собою руки до рівня плечей долонями вгору (зробити супінацію) і закрити очі. При пірамідному (органічному) парезі пронатори завжди сильніші за супінатори, тому рука роторється всередину. При псевдопарезі вона може опускатися вниз, але відсутні пронація кисті й флексія (згинання) у ліктьовому суглобі.

8. Нижня проба Барре: поштовхоподібне, переривчасте, із залученням додаткових м'язів опускання органічно паралізованої кінцівки при намаганні утримати зігнуті у колінних суглобах кінцівки, на відміну від функціонального парезу, за якого вона опускається швидко та без спроб утримання.

9. Тест Вартенберга: при психогенному парезі стопи можна відзначити «гру сухожилків стопи» при стоянні на одній нозі чи поштовху.

10. Тест контралатерального кивального м'яза: пацієнт із психогенним парезом не знає про двобічну іннервацію даного м'яза та демонструє його парез, що повертає голову в бік, протилежний парезу.

11. Тест згинання та розгинання руки у ліктьовому суглобі: в положенні пацієнта стоячи або сидячи при протидії лікаря згинанню або розгинанню здорової, зігнутої на 30° руки за органічного парезу, на відміну від функціонального, не відбувається збільшення опозиційної сили в паралізованій кінцівці.

12. Тест на збереження захисних реакцій: несподіваний больовий стимул спричиняє різкий рух.

13. Проба флангової ходи: при органічному парезі пацієнт краще крокує в бік геміпарезу, при функціональному хода боком неможлива чи ускладнена.

14. Тест опускання руки на обличчя пацієнта: лікар піднімає паралізовану руку обстежуваного над його обличчям чи пахом та відпускає, спостерігаючи за реакцією. При функціональному порушенні простежується мимовільний захист у вигляді уповільнення падіння руки і відведення від обличчя, однак при органічному парезі необхідно захистити обличчя або пах хворого від прямого падіння кінцівки.

15. Обстеження на наявність «спільного скорочення»: одночасне скорочення м'яза-антагоніста, наприклад трицепса, коли на ураженій руці тестується м'яз-агоніст — біцепс.

16. Інтерпретація проби Ромберга та пальце-носової проби: при психогенному порушенні відбувається падіння пацієнта на безпечне місце, на дослідника з хапанням за нього, на предмети, «збивання меблів»; спостерігається надмірна амплітуда коливань тіла, відсутнє «хапання» пальцями ніг підлоги (що простежується при органічній патології з метою компенсації порушення координації), поліпшення при відволіканні. Хворий не може виконати пальце-носову пробу до носа, однак влучно торкається інших ділянок.

17. Рух кінцівок під час сну.

18. Відсутність ефекту від оптимальної терапевтичної тактики.

В останньому пункті М.М. Орос навів власну рекомендацію щодо допомоги пацієнтам з органічним ураженням рухової функції. У такому випадку ефективне призначення препаратів холіну альфосцерату, достойним представником яких є препарат виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» — **Альфахолін®** розчин для ін'єкцій 1000 мг / 4 мл або **Альфахолін®** розчин для перорального застосування 600 мг / 7 мл.

Натомість при функціональному розладі дієвими є лише психотерапія, сеанс навіювання від впевненого лікаря, якому пацієнт довіряє та вірить, а також зміна соціального, особистісного становища, зникнення психотравмального фактора або вторинної вигоди.

Енцефалопатія у ветеранів: посттравматична, дисциркуляторна й токсична



Український вчений-медик, громадський діяч, д. мед. н., професор, заслужений лікар України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки **Всеволод Володимирович Стеблюк** приділив увагу ветеранам АТО/ООС, кількість яких становить не менш ніж 327 295 чоловік. Особи з інвалідністю, пов'язаною з участю у бойових діях, складають 31,8% від загальної кількості ветеранів-учасників АТО/ООС (n=16 622).

Перше місце серед причин інвалідності посідає дисциркуляторна посттравматична енцефалопатія. У структурі захворюваності переважають серцево-судинні хвороби та захворювання нервової системи. Контузія мозку — фатальний фактор розриву синапсів, цитотоксичного, осбитісного становлення кровотоку, запального набряку, аксонального ушкодження та смерті нейронів. Драматичним клінічним наслідком такого процесу є постконтузійний синдром. Іншими факторами, що негативно впливають на мозкову речовину, є алкоголь та аміак (утворюється внаслідок алкогольної хвороби печінки).

Професор навів власний підхід до терапевтичної допомоги зазначений когорти пацієнтів, який включає:

- вплив на гіперагрегацію формених елементів крові — розчин для інфузій Пентотрен виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», у складі якого компоненти розчину Рінгера лактатного потенціюють дію пентоксифіліну;
- корекцію ендотеліальної дисфункції за рахунок донатора NO — препарату Тівомакс-Дарниця (аргініну гідрохлорид);
- стимуляцію процесів нейропротекції, нейропластичності та нейрогенезу шляхом призначення препарату, що містить фізіологічний прекурсор ацетилхоліну — **Альфахолін®**;
- стимуляцію біосинтезу структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів завдяки препарату Цитімакс-Дарниця (цитиколін);
- виведення з організму високотоксичного метаболіту обміну азотистих речовин — аміаку — завдяки використанню сполучення аргініну та глутамінової кислоти у складі препарату Аргітек®.

В.В. Стеблюк додатково приділив увагу тому факту, що медико-психологічна реабілітація осіб, які зазнали впливу психотравмальної події воєнного, соціального, техногенного та природного характеру, має входити до обов'язкового пакету медичних гарантій. Як зазначив спікер, для пацієнта з подібним стресовим чинником в анамнезі важливо не лише повернутися додому, але й психологічно повернутися з війни.

Підготувала **Маргарита Марчук**

Т.М. Слободін, д. мед. н., професорка, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Як не допустити хронізації больових синдромів?

Чому одна людина після травми дуже швидко повертається до звичного життя, тоді як в іншій навіть незначне травмування або перенесений радикуліт призводять до інвалідизації через біль, якого майже неможливо позбутися? Біль – суб'єктивне переживання ноцицептивної інформації, що надійшла до мозку. При цьому він може не відповідати параметрам інтенсивності та тривалості пошкоджувального впливу. Справа в тому, що відчуття болю також залежить від емоційних, когнітивних факторів, як-от тривога, очікування болю, досвід минулих переживань, соціокультурні впливи тощо.

Фактори ризику хронізації болю

Біль, депресивні розлади, порушення сну та швидка стомлюваність мають тісний зв'язок і досить широкі «зони перекриття» (Ohayon, 2012). Тож що є первинним – біль, який призводить до депресії, чи депресія, що проявляється болем? Хронічний біль є причиною (фактором ризику) тривожних та депресивних розладів. Своєю чергою пацієнти із тривожно-депресивними розладами та когнітивними порушеннями більш сприйнятливі до болю. До того ж біль є проявом, своєрідною «маскою» соматизованої депресії, при цьому хронічний біль та тривожно-депресивний розлад об'єднують загальні патогенетичні ланки.

Факторами ризику хронізації болю є:

- стать, генотип;
- вплив навколишнього середовища (гострі травми чи захворювання у критичні періоди життя, стресогенні події тощо);
- особистісні характеристики (песимізм, невротизація, тривожність, катастрофізація, схильність до залежностей).

Невропатичний (НБ), або хронічний біль взаємопов'язаний з емоційними розладами, як-от тривога та депресія (Denk et al., 2014). Такий біль асоційований зі зниженням щільності сірої речовини мозку в префронтальній корі й таламусі. Тривога, депресія та хронічний біль є результатом надмірної активності мигдалини та недостатньої активності префронтальної кори (Higgins, George, 2007).

Встановлено, що на наявність болю в поперек може впливати психосоціальний стрес, пережитий на роботі. Було досліджено зв'язок між психологічним стресом та болем у поперек серед 354 працівників районних лікарень м. Гаутенг (Південна Африка), які самостійно заповнювали анкету-опитувальник. За отриманими результатами, біль у нижній частині спини (БНС) відзначали 47,46% учасників. При цьому 67% осіб, які весь час зазнавали стресу на роботі, страждали на БНС. Стрес, спричинений роботою, підвищував ризик розвитку БНС (Olivier et al., 2010).

НБ призводить до появи як розладів настрою (тривога, депресія), так і сну, зниження якості життя та функціональних порушень у пацієнта. Зокрема, понад 25% осіб із НБ повідомляють про помірний або значний дискомфорт через тривогу, тоді як 60% – через проблеми зі сном (Meyer-Rosberg et al., 2001).

Отже, НБ та супутні захворювання істотно погіршують якість життя хворих та здатність нормально функціонувати (Agroff et al., 2007; O'Connor, 2009).

Невропатичний біль та коморбідна патологія

Згідно з настановою Національного інституту здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2009) із ведення хворих на БНС, при виразному дистресі доцільною є програма психологічної терапії. До того ж перед наданням рекомендації щодо хірургічного втручання пацієнтам, які отримали повний пакет лікування (включно з фізичною, психологічною, медикаментозною складовими), але продовжують страждати на БНС, за наявності психологічного дистресу слід призначати відповідну терапію.

НБ та мігрень також мають спільні патогенетичні механізми розвитку (Vecsel et al., 2015). Гіперактивність периферичних та центральних ноцицептивних систем являє собою мішень для лікування хронічної мігрені. При цьому відомо, що коморбідна патологія є поширенішою серед пацієнтів із хронічною, ніж епізодичною мігренню (Lipton, 2018). Незважаючи на тяжкість мігрені, наявність алодинії, надмірне вживання протимігренозних засобів, а також коморбідні стани – особливо тривога,

депресія та больові синдроми, незалежно впливають на хронізацію мігрені.

За даними Mercante et al. (2011), мігрень є найпоширенішим супутнім діагнозом серед пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (порівняно з контрольною групою), тоді як головний біль напруження – зіставний в обох групах. Щодо двобічних зв'язків мігрені та депресії, серед осіб із мігренню спостерігається високий рівень депресії та навпаки, серед хворих на депресію – високий рівень мігрені (Breslau et al., 2003).

Якщо порівняти наявність депресії у пацієнтів з епізодичною і хронічною мігренню та здорових осіб, можна стверджувати, що поширеність депресії зростає із хронізацією мігрені: у загальній популяції на депресію страждають 9,2%; серед осіб з епізодичною мігренню – 17,2%, із хронічною – 30,2% (Martin et al., 2006; Buse et al., 2010). Аналогічна залежність спостерігається для БНС.

Лікування пацієнтів із депресією та порушеннями сну

Як відомо, депресія лишається одним із розладів психіки. За оцінками ВООЗ, у світі на депресію страждають понад 350 млн осіб; вона посилює глобальний тягар хвороб і стає однією з основних причин інвалідності.

Відповідно до настанови з лікування депресії, розробленої Національною службою охорони здоров'я Великої Британії для лікарів первинної та вторинної ланок надання медичної допомоги (NHS, 2017), доцільно запроваджувати різноманітні варіанти лікування, але коли розвивається депресія (незалежно від наявності симптомів тривоги у структурі), призначення прегабаліну неможливе – слід застосовувати ті чи інші антидепресанти. Зокрема, якщо депресія пов'язана з виразними порушеннями сну, препаратами першої лінії терапії є міртазапін, трициклічні антидепресанти та тразодон.

Необхідно пам'ятати, що для міртазапіну характерні такі побічні ефекти, як збільшення маси тіла та набряки. До того ж його треба з обережністю призначати пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або сімейним анамнезом подовження інтервалу QT, а також при одночасному використанні з іншими ліками, що можуть пролонгувати інтервал QT. Міртазапін впливає на низку різних рецепторних систем, блокуючи пресинаптичні норадренергічні α_2 -рецептори й посилюючи вивільнення норадреналіну, а також збільшує вивільнення серотоніну, що може призводити до легкої ортостатичної гіпотензії та антихолінергічних побічних ефектів.

Тразодон (похідне триазолпіндину) – ефективний засіб для лікування депресивних станів, зокрема депресії, пов'язаної з тривожністю і порушенням сну, що відрізняється швидким початком дії (близько одного тижня). Тразодон є інгібітором зворотного захоплення серотоніну та антагоністом 5-HT₂-рецепторів, активізація яких зазвичай пов'язана із появою безсоння, тривожності, психомоторного збудження та змін статевих функцій.

Зокрема, Триттіко (тразодон) чинить виразну антидепресивну та прокогнітивну дію (як агоніст 5-HT_{1A}-рецепторів), відновлює фізіологічну структуру сну, поліпшує сексуальну функцію та виявляє протитривожний ефект (як антагоніст 5-HT_{2A}- та 5-HT_{2C}-рецепторів), а також нормалізує харчову поведінку (як антагоніст 5-HT_{2C}-рецепторів) (Stahl et al., 2009). Доза тразодону, в якій він демонструє антидепресивну дію, становить 150–600 мг (Stahl, 2014).

На відміну від інших психотропних засобів, тразодон не протипоказаний при глаукомі та розладах із боку сечовивідної системи, не чинить екстрапірамідних ефектів та не потенціює адренергічну передачу. Тразодон не має

антихолінергічної активності, тому не виявляє типового для трициклічних антидепресантів впливу на функцію серця. Таким чином, його молекула забезпечує мультимодальний ефект. До того ж, завдяки антагоністичній дії щодо рецепторів 5HT_{2A}, тразодон можна використовувати для запобігання виникненню початкових і довготривалих побічних явищ селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, таких як тривожність, безсоння та сексуальна дисфункція.

Слід брати до уваги, що близько 60% пацієнтів лікарів-неврологів – це особи похилого віку, які мають ризик розвитку когнітивних порушень та деменції. Своєю чергою добре відомо, що при деменції призначати седативні та снодійні препарати не рекомендовано, оскільки вони здатні підсилювати прояви деменції. Натомість тразодон доцільно використовувати пацієнтам похилого віку (від 60 років), що страждають на депресію та порушення сну. Також при ішемічній хворобі серця тразодон є препаратом вибору порівняно із трициклічними антидепресантами, призначати які за наявності кардіологічної патології категорично не рекомендовано (Vaccarino et al., 2019).

Висновки

Незважаючи на те що тразодон затверджений у більшості країн світу для лікування основних депресивних розладів, його використання є поширеним за багатьох інших станів, таких як первинна або вторинна інсомнія,



Т.М. Слободін

генералізований тривожний, панічний, обсесивно-компульсивний, посттравматичний стресовий розлади (Bossini et al., 2015). Також продемонстровано ефективність і добру переносимість тразодону в лікуванні психозу та збудження у дорослих пацієнтів із хворобою Альцгеймера, судинною або змішаною деменцією (Seitz et al., 2011).

Таким чином, тразодон – безпечний і ефективний антидепресант, модулятор серотонінової системи з подвійним механізмом дії, що зумовлює його додаткові переваги: він сприяє відновленню фізіологічної структури сну, чинить протитривожну та прокогнітивну дію. Препарат не викликає звикання і «синдрому скасування», а у складі комплексної терапії певною мірою запобігає хронізації больових синдромів.



ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРОФЕСІЙНОГО ТА ОСОБИСТОГО ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ, ТРИВОГОЮ ТА БЕЗСОННЯМ²

- Швидке усунення ключових симптомів депресії^{3,4,9}
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й агітацію^{5,6}
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію²
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок^{2,7}
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті^{2,8}

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним триазолпіндину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресії, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовивідної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.

Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріуніте Анкелліні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Біа Векіо Дел Пінокіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія.

Р/п МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

1. Stahl, University of California, San Diego, Debbi Ann Mortimore Neuroscience Education Institute. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder. *EBM JOURNAL*. Article in CNS spectrum • December 2014.

2. A. Saperstein et al. Clinical guidelines for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. *Phy Postgrad*. 2019; 24(4): 152–169.

3. Sheehan DV, Glick HA, Goren ER et al. Efficacy and safety of trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *J Psychiatry (Edgmont)*. — 2009. — 4. — 20–33.

4. Depression Management Guidelines. NHS. Version 6. August 2017.

5. Rickels K, Doremus G, Schweizer E, Houtman A. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. *Alphacis-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam* // Arch Gen Psychiatry. — 1993. — V. 50(11). — P. 884–895.

6. Salame-Wilmar G, Abu-Bakr M, Andersen P et al. Neuropharmacology. — 2001. — V. 44. — P. 139–140.

7. Cahn P, Harkness A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunction. *J Fam Med Genet*. 2010; 29(10): 66–9.

8. Ede F, Becka, Trazodone—A multilevel mechanism of action and clinical use. *Neuropharmacology*. 2010 Dec; 12(4): 473–482.

9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко.

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

dileo-farma.com.ua

Кетилепт® Ретард

кветіапін

ПРАГНЕННЯ ДОСКОНАЛОСТІ

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



табл. пролонг. дії, в/плів.
300 мг білестер, № 60
табл. пролонг. дії, в/плів.
400 мг білестер, № 60

Показання

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

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини чи будь-якого компонента препарату. Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому Р450 3А4. **Побічні реакції.** Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астения, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. **РЛН.** №UA/8157/02/01-03-04-05. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС, Угорщина.

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

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



Диференційний підхід у терапії пролонгованими антипсихотичними засобами

Цьогоріч влітку за підтримки Асоціації неврологів, психіатрів і наркологів України та Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України було організовано науково-практичну онлайн-конференцію з міжнародною участю «Оптимізація психофармакологічних підходів до лікування психічних та поведінкових розладів». У науковому заході взяли участь лікарі-психіатри, наркологи, неврологи, психологи, психотерапевти та інші фахівці у галузі охорони здоров'я. Основні наукові напрями конференції включали: психічні та поведінкові розлади під час пандемії COVID-19, організацію психіатричної допомоги в умовах реформування медичної галузі, персоніфікацію підходів до лікування психічних і поведінкових розладів, інноваційні моделі діагностики, терапії та реабілітації, а також визначення ролі психотерапії та психоосвіти у таких пацієнтів, зокрема з шизофренією, сучасні принципи надання допомоги особам із депресією, біполярними афективними, соціально-стресовими розладами тощо. Лікар-психіатр, завідувач відділення первинного психотичного епізоду Харківської обласної клінічної психіатричної лікарні № 3, к. мед. н. Дмитро Олександрович Мангубі поділився широким досвідом вибору антипсихотичних препаратів залежно від профілю пацієнта, терапевтичних мішеней, класичної відповіді на лікування та профілю безпеки.

Як зауважив спікер, широкий перелік доступних варіантів медикаментозної терапії формує потребу в індивідуалізованому підході до вибору препарату та його лікарської форми. Наприклад, для пацієнта, який порушує режим лікування, оптимальними є пролонговані форми, оскільки їхнє приймання:

- потребує меншої частоти застосування, що підвищує прихильність пацієнта до терапії;
- забезпечує зниження флуктуації концентрації препарату в плазмі (максимальна концентрація поступово досягається через 6 год, на відміну від 1 год при застосуванні звичайної форми; оболонка засобу остаточно розчиняється протягом ~20 год), що сприяє сталості терапевтичного ефекту та зниженню частоти й інтенсивності небажаних ефектів;
- є оптимальним на початку терапії та при виникненні гострого стану, а також за потреби підбору дози;
- рекомендовано пацієнтам похилого віку з нирковою та печінковою недостатністю.

Проте відносними недоліками пролонгованих форм є неможливість регулювання дози після введення, складність прогнозування ефекту, компенсація побічних проявів. Економічна недоступність ін'єкційних атипових антипсихотиків пролонгованої дії змушує обирати типові конвенційні препарати. Своєю чергою засоби пролонгованої дії в таблетованій формі доступні та оптимальні для застосування відповідно до преваг, зазначених вище.

У межах доповіді Д.О. Мангубі здійснив порівняння впливу різних представників антипсихотиків на рецептори головного мозку (табл. 1). Відповідно до кількості рецепторних мішеней, на які діють ті чи інші антипсихотики, можна судити про їхній клінічний ефект. Однак лектор зазначив, що вплив на конкретну кількість рецепторних систем не є однозначним. Слід бути особливо уважним щодо цього, оскільки деякі антипсихотики є частковими антагоністами, натомість інші — частковими агоністами однойменних рецепторів (наприклад, дофамінових, серотонінових, мускаринових, гістамінових), що кардинальним чином змінює вплив препарату.

Доповідач детально розглянув один із найперспективніших з практичного погляду варіант — застосування препарату **Кетилепт ретард** (кветіапін пролонгованої дії). Цей лікарський засіб, відповідно до впливу на конкретні рецептори (див. табл. 1), має дозозалежний ефект:

- При використанні малих доз (50-100 мг) препарат чинить протитривожний ефект за рахунок блокади гістамінових (H_1), адренергічних α_1 - та α_2 -, серотонінових $5HT_{2A}$ - та $5HT_{1A}$ -рецепторів. Це дозволяє успішно призначати Кетилепт ретард за тривожних симптомів та розладів сну (безсоння).
- У середніх дозах (100-300 мг) Кетилепт ретард додатково блокує зворотне захоплення норадреналіну,



Д.О. Мангубі

а отже, здатний ефективно зменшувати депресивну симптоматику. Завдяки цій властивості кветіапін ухвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) як засіб ад'ювантної (додаткової) терапії для лікування депресії, особливо у разі резистентних випадків та з метою аугментації (посилення) дії антидепресантів.

Порівняння особливостей застосування кветіапіну негайного вивільнення (**Кетилепт**) та пролонгованої дії (**Кетилепт ретард**) сформульоване в таблиці 2. Як можна побачити, початкові, терапевтичні та максимальні дози даних препаратів суттєво відрізняються. Проте в будь-якому разі остаточне рішення про індивідуалізований підбір дози покладається на лікаря-практика. Доповідач зазначив, що слід пам'ятати про відмінність початкової дози Кетилепту та Кетилепту ретард: призначення пролонгованої форми в дозі 300 мг/добу протягом наступних 20 год забезпечує надходження в організм невеликої дози кветіапіну; оптимальним та безпечним є підвищення дози Кетилепту ретард до 600 і навіть до 800 мг максимум за 2-3 дні.

Практичний досвід доктора Д.О. Мангубі дозволяє сформулювати якісну відмінність у лікуванні психозів адекватними дозами Кетилепту ретард. Так, досягти терапевтичної дози (400-800 мг) кветіапіну негайного вивільнення у монотерапії майже неможливо, оскільки виникають тривала седація, скутість (фізична, а не екстрапірамідна) та інші побічні прояви. Саме тому зазвичай використовують 200 мг кветіапіну разом із додатковою терапією.

Своєю чергою, чим вища доза Кетилепту ретард, тим виразніша блокада дофамінових D_2 -рецепторів, що забезпечує успішне й якісне нівелювання психотичної та маніакальної симптоматики. До того ж швидке нарощування дози протягом двох днів дозволяє застосовувати Кетилепт ретард у дозі 600-800 мг за гострої симптоматики та «великих психозів»,

Табл. 1. Порівняльна характеристика антипсихотиків відповідно до переважно блокувальної дії на рецептори головного мозку					
Дія	Антидисфорична, антидепресивна	Седативна	Антипсихотична, протиманіакальна	Антихолінергічна	Вплив на судини (постуральна гіпотензія)
Препарат					
Оланзапін	5HT _{2A} , 5HT _{2C}	H ₁	D ₂	M ₃	
Азенапін	5HT _{2A} , 5HT _{2C} 5HT _{1A} 5HT _{1B/D} 5HT ₇ α ₂	H ₁	D ₂		
Клозапін	5HT _{2A}	H ₁	D ₂	M ₁ M ₃	α ₁
Луразидон	5HT _{2A} , 5HT ₇ 5HT _{1A}		D ₂		
Рисперидон	5HT _{2A}		D ₂		α ₁
Паліперидон	5HT _{2A} α ₂		D ₂		
Зипразидон	5HT _{2A} , 5HT _{2C} 5HT _{1A} 5HT _{1B/D} 5HT ₇ α ₂		D ₂		
Амісульприд	D ₃ (при використанні у низькій дозі ≤400 мг на добу)		D ₂		
Арипіпразол	5HT _{2A} , 5HT ₇ 5HT _{1A} AP		D ₂ AP		
Брекспіпразол	5HT _{2A} , 5HT ₇ 5HT _{1A} AP		D ₂ AP		
Каріпразин	5HT _{2A} D ₃ AP 5HT _{1A} AP		D ₂ AP		
Кветіапін	5HT _{2A} 5HT _{1A} 5HT _{2C} α ₂	H ₁	D ₂	M ₁ M ₃	α ₁
Примітки: AP – антагоніст рецепторів. Адаптовано за S.M. Stahl, 2013.					

однак не психомоторного збудження (для даного стану використовують максимально швидкодіючі препарати).

Таким чином, Кетилепт ретард можна успішно призначати у клінічних випадках за наявності:

- галюцинаторно-параноїдного синдрому;
- афективного синдрому;
- сенесто-іпохондричного синдрому;
- астено-депресивного синдрому;
- вторинної негативної симптоматики.

Щодо останнього пункту Д.О. Мангубі зазначив, що, за даними літератури та результатами останніх досліджень, негативна симптоматика у пацієнтів із формуванням шизофренічного дефекту може бути дещо скорегована призначенням кветіапіну пролонгованої дії. Втім практичний досвід є амбівалентним, що потребує особливо детального аналізу конкретного клінічного випадку для остаточного розв’язання питання про доцільність призначення препарату Кетилепт ретард пацієнтам даної підгрупи.

Іншою беззаперечною перевагою цього лікарсько-го засобу є можливість індивідуалізовано підбирати дозу для пацієнта, оскільки компанія Egis забезпечила доступність широкого спектра дозувань: 50, 200, 300 та 400 мг. Це дозволяє не ділити таблетку й не пошкоджувати оболонку, яка забезпечує властивість ретардної форми — поступове та повільне вивільнення протягом 20 год. Пошкодження оболонки ретардної форми має наслідком переведення медикаменту

Табл. 2. Порівняльна характеристика таблетованих форм кветіапіну, які відрізняються за вивільненням діючої речовини	
Кетилепт	Кетилепт ретард
Приймання двічі на день	Приймання один раз на день натще, не допускається порушення цілісності оболонки таблетки
Особливості титрування: 1-й день – 50 мг 2-й день – 100 мг 3-й день – 200 мг 4-й день – 300 мг Починаючи з 4-ї доби дозу підвищують до досягнення необхідного клінічного ефекту (в межах 300-450 мг/добу)	Особливості титрування: 1-й день – 300 мг 2-й день – 600 мг За умов клінічної обґрунтованості максимальна доза може бути підвищена до 800 мг/добу
Залежно від клінічної ефективності та переносимості добова доза може становити 150-750 мг	Залежно від клінічної ефективності та переносимості добова доза може становити 400-800 мг

в форму негайного вивільнення. Таким чином, компанія Egis створила можливість безпечно та зручно формувати необхідні комбінації ретардної форми кветіапіну з огляду на відповідь пацієнта та його мульти-системний профіль.

Також лектор наголосив на наявності інших важливих переваг кветіапіну пролонгованого вивільнення (Кетилепту ретард), як-от:

- хороша переносимість препарату пацієнтами;
- відсутність дистонічних реакцій;
- наявність м’яких седативних властивостей на тлі поліпшення когнітивних функцій (увага, здатність до навчання, пам’ять, візуально-моторні навички) без посилення анергії;
- реалізація антидефіцитарної дії, зокрема вплив на первинну негативну симптоматику;
- антидисфоричні та антидепресивні властивості;
- відсутність ризику розвитку гіперпролактинемії;
- препарат є варіантом вибору для коморбідних пацієнтів із високим ризиком розвитку неврологічних побічних ефектів за використання інших лікарських засобів.

Таким чином, кветіапін характеризується унікальним впливом на конкретні рецепторні мішені головного мозку, що зумовлює його оптимальну дію на широкий спектр розладів поведінки та психічного статусу. Ретардні, тобто пролонговані форми лікарських засобів є, беззаперечно, бажаними при терапії пацієнтів із психічними розладами, особливо при комбінації даних порушень зі зниженим комплаєнсом, активним ритмом життя або похилим віком та за наявності поліорганної патології. Стабільна та оптимальна концентрація таргетної діючої речовини — це запорука адекватної корекції поведінки і стану хворого, відсутності добових коливань та, відповідно, безпеки терапії.

Кетилепт ретард — препарат компанії Egis із добре вивченою дією, який, за словами лікаря-психіатра Д.О. Мангубі, є одним із найоптимальніших таблетованих антипсихотичних засобів пролонгованої дії з можливістю призначення індивідуалізованої дози та чіткого відстеження позитивного терапевтичного ефекту без ризику ятрогенії та без потреби у поліпрагмазії.

Довідка «ЗУ»

Компанія «ЕГІС» (Угорщина) представляє на українському фармацевтичному ринку максимально повну палітру форм кветіапіну: **Кетилепт** (у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою) у дозуванні 25, 100 та 200 мг № 30, а також **Кетилепт Ретард** (таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії) у дозуванні 50, 200, 300 та 400 мг по 60 таблеток в упаковці.

Підготувала **Маргарита Марчук**

Еголанза

оланзапін

ЖИТТЯ БЕЗ ЧОРНИХ СМУГ



Склад та форма випуску:
табл. в/плів. оболонкою 5 мг білістер, № 28
табл. в/плів. оболонкою 10 мг білістер, № 28

Показання

- Лікування шизофренії
- Підтримка досягнутого клінічного ефекту при тривалій терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію
- Лікування маніакальних епізодів помірного та тяжкого ступеня
- Профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапіном манії

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми.

Побічні реакції. Сонливість, збільшення маси тіла, підвищення рівня пролактину, холестерину, глюкози і тригліцеридів в крові, підвищення апетиту, запаморочення, астенія, стомлюваність та інші. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Р.Л. № 11344/01/01, №11344/01/03.

Виробник, ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

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



СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ХАРЧУВАННЯ – НЕВІД'ЄМНА ЧАСТИНА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ



Nutilis Clear*

Розчинний загущувач
для рідин і їжі при труднощах
із ковтанням.

Підвищує безпеку ковтання і запобігає
застряганню залишків їжі в горлі¹.



Cubitan*

Nutrison advanced Cubison*

Збалансоване легкозасвоюване
харчування з високим вмістом
білка, енергії та аргініну.

Пришвидчує реабілітацію
і покращує когнітивну функцію мозку у
пацієнтів з інсультом².



Nutrison Advanced Dison HP Energy Vanilla flavour*

Високоенергетичне
збалансоване легкозасвоюване
харчування з високим вмістом
білка і низьким глікемічним
індексом зі смаком ванілі.

Для пацієнтів з ГПМК, діабетом
чи ризиком розитку гіперглікемії.

* Нутіліс Клір, Кубітан, Нутрізон Едванст Кубізон, Нутрізон Едванст Діазон ВП Енергія зі смаком ванілі

1. Bolivar-Prados M, Rofes L, Arreola V, et al. Effect of a gum-based thickener on the safety of swallowing in patients with poststroke oropharyngeal dysphagia. Neurogastroenterol Motil. 2019:e13695.
2. R. Aquilani i wsp. Protein supplementati on may enhance the spontaneous recovery of neurological alterati ons in pati ents with ischemic stroke. Clin. Rehabil. 2008; 22: 104250.

Лінія підтримки Nutricia в Україні:

тел. 0 800 50 17 85

(09:00-19:00, дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні).

Юридична адреса

ТОВ з іноземними інвестиціями «Нутриція Україна»:

Україна, 04080, м. Київ, вул. Вікентія Хвойки, 18/14, корпус 2.

<https://medical.nutricia.ua/>

Приєднуйтеся до спільноти
фахівців та дізнавайтеся більше
про нутритивну підтримку
пацієнтів на порталі Nutricia

HCP.NUTRICIA.UA



Шляхи ефективної корекції дисфагії як підступного ускладнення інсульту

Інсульт – тяжкий стрес для організму, складне захворювання, після якого хворий змушений проходити довгий шлях відновлення, інколи заново вчитися ходити, розмовляти й навіть приймати їжу. Адже особи з інсультом через повний або частковий параліч та інші неврологічні порушення стають нездатними до самостійного харчування. Водночас повноцінна нутритивна підтримка пацієнта під час гострого періоду інсульту та після перенесеної тяжкої хвороби є необхідною умовою для одужання. Дисфагія, або порушення процесу ковтання – одна з найпоширеніших ранніх проблем, що виникають після інсульту, й одночасно одне з найбільш загрозливих його ускладнень, яке впливає на тривалість життя хворого. Небезпека дисфагії полягає в тому, що вона призводить до аспірації (по потрапляння стороннього матеріалу в трахею і легені), що загрожує здоров’ю пацієнта через розвиток пневмоній. Дегідратація та недостатнє, незбалансоване харчування грубо порушують обмін речовин в організмі хворого на інсульт та значно уповільнюють процес одужання й реабілітації.

Частота дисфагії в гострому періоді інсульту коливається від 13 до 78% (залежно від розміру й локалізації вогнища інсульту та методики виявлення порушень ковтання) [1-3]. Дисфагія чинить несприятливий вплив на якість життя, може підвищувати рівень смертності, тому стратегії підтримання безпечного ковтання є надзвичайно важливими [27].

Явища дисфагії у більшості хворих зберігаються від декількох днів до кількох тижнів. У пацієнтів із гострим інсультом вони асоційовані з гіршим прогнозом наслідків інсульту та перспективою потреби в постійному сторонньому догляді. В межах дослідження було продемонстровано наявність дисфагії у 20,7% хворих на гострий інсульт. У третині випадків розвивалися тяжкі форми, за яких пацієнти потребували встановлення назогастрального зонда та ентерального харчування. Особи з дисфагією довше лишалися на лікуванні у профільних відділеннях ($4,4 \pm 2,8$ vs $2,7 \pm 2,4$ днів у хворих без цього ускладнення; $p < 0,001$) [4].

За наявності дисфагії близько 50% пацієнтів зазнають високого ризику аспірації ротоглоткового матеріалу, яка є причиною більшості пневмоній, пов’язаних з інсультом [6, 7]. Використання методу відеофлюороскопії дозволило виявити, що у половини осіб із дисфагією після перенесеного інсульту ознаки порушення ковтання спостерігалися протягом наступних шести місяців [8].

Тож своєчасне виявлення цього ускладнення та вжиття необхідних заходів мають важливе значення як для збереження життя, так і одужання й відновлення функціонування пацієнта після перенесеного інсульту.

Сучасні можливості діагностування дисфагії

Розуміння нормальної фізіології та патофізіології ковтання має основоположне значення для оцінки й лікування його розладів, а також розробки програм реабілітації дисфагії. Жування й ковтання – це складні поведінкові акти, що включають як вольові, так і рефлекторні дії із залученням п’яти черепних нервів і 50 м’язів, а в їхній нейронній обробці задіяні структури стовбура мозку та ділянки кори.

Ковтання можна розділити на три фази, як-от ротова (оральна), глоткова (фарингеальна), стравохідна. Дисфагія у хворого після інсульту може виникати у всіх цих фазах [9]. Найпоширенішими формами дисфагії є ротоглоткова (труднощі з просуванням їжі з ротової порожнини у стравохід) і стравохідна (порушення проходження твердої або рідкої їжі безпосередньо через стравохід) [10].

Діагностика та лікування порушень ковтання є серйозною проблемою в повсякденній клінічній практиці. Серед симптомів, що вказують на дисфагію, варто зазначити такі:

- труднощі з початком ковтання;
- зміна голосу (носовий відтінок мовлення);
- кашель та/або задиха при ковтанні;
- втрата ваги;
- загальна слабкість.

Діагностику дисфагії в осіб із гострим інсультом має виконувати мультидисциплінарна бригада

не пізніше ніж впродовж перших 24 год після події, а взагалі, якнайшвидше; вона також має включати раннє обстеження логопеда [11]. Відеофлюороскопія і гнучке ендоскопічне дослідження ковтання (FEES) вважаються «золотим стандартом» для оцінки дисфагії, проте потребують складного обладнання й підготовлених фахівців, тому лишаються важкодоступними та дорогавартісними [12].

У гострому періоді інсульту простий скринінг на дисфагію, оснований на огляді пацієнтів біля ліжка, можна використовувати для виявлення осіб, яким необхідне подальше діагностичне обстеження. Існує безліч скринінгових тестів на дисфагію. Приліжковий скринінг пацієнтів із гострим інсультом має бути надійним і точним, неформальним, неінвазивним, не потребувати додаткового обладнання, а результати – швидкого інтерпретуватися [13]. Такий скринінг сприяє зниженню частоти аспіраційної пневмонії [14]. Найчастіше в осіб із дисфагією для раннього виявлення ризику аспірації застосовують достовірний та надійний скринінг ковтання Гуттінга (GUSS-тест), що має високу чутливість і специфічність [11]. Це швидкий і доступний неінвазивний інструмент для оцінки ступеня тяжкості розладів ковтання [15].

GUSS-тест має дві частини:

1. Непрямий тест ковтання (частина 1) для перевірки:
 - уваги;
 - довільного кашлю та/або очищення горла;
 - ковтання слини (акт ковтання, слинотеча, зміна голосу).

2. Тест прямого ковтання (частина 2) для виявлення наявності:
 - поперхування;
 - мимовільного кашлю;
 - слиновиділення та зміни голосу в процесі ковтання твердої/напівтвердої їжі й рідини.

За допомогою тесту можна визначити чотири рівні тяжкості:

- *0-9 балів:* виразна дисфагія та високий ризик аспірації;
- *10-14 балів:* помірна дисфагія та помірний ризик аспірації;
- *15-19 балів:* легка дисфагія з невеликим ризиком виникнення аспірації;
- *20 балів:* нормальна здатність ковтати.

Таким чином, 20 балів – це найвищий показник, що означає нормальну здатність до ковтання без ризику аспірації. Для кожного рівня тяжкості даються різні рекомендації щодо дієти.

Диференційований підхід до надання рекомендацій щодо харчування при дисфагії

Адекватна харчова підтримка пацієнта з інсультом – важливий компонент лікувальної та реабілітаційної програми. Вона чинить сприятливий вплив на нейропластичність та процеси відновлення втрачених функцій. Повноцінне харчування, подолання дисфагії та дотримання відповідного раціону є важливою частиною процесу відновлення нормального стану й запобігання рецидиву [7, 9].

Прямими показаннями для встановлення назогастрального зонда при гострих інсультах є:

- порушення свідомості;
- дисфагія;
- психічні розлади (депресія, психомоторне збудження, деліріозні стани, систематична відмова від приймання їжі, виразні когнітивні розлади);
- підвищена потреба в білку та калорійному харчуванні.

На основі результатів тесту GUSS клініцист має можливість диференційовано підходити до діагностування дисфагії та уникати рекомендацій взагалі утримуватися від перорального приймання їжі, ґрунтуючись лише на недостатній здатності ковтати рідину. Це дозволяє значній частині пацієнтів із перенесеним інсультом, яким показано вводити рідину внутрішньовенно або через назогастральний зонд, продовжувати вживати напівтверду їжу самостійно, ентеральним шляхом. Такий підхід не тільки дозволяє більш диференційовано враховувати патофізіологію ковтання, але є також економічно вигіднішим. Окрім того, він пов’язаний із меншим дискомфортом для хворого, який може продовжувати їсти напіврідку їжу без помітного ризику аспірації [11]. Своєю чергою це забезпечує достатню енергетичну підтримку організму, сприяє поліпшенню загального стану пацієнта, зменшує ймовірність розвитку депресії.

Європейське товариство з розладів ковтання (ESSD) рекомендує застосовувати спеціальні загусники для підвищення в’язкості рідин, що сприяє безпечному ковтанню шляхом зниження ризику інвазії дихальних шляхів [16]. Мета зміни в’язкості рідин полягає у створенні такої консистенції, яка максимально відповідає здатності пацієнта до ковтання [17]. Застосування загущувача рідини, наприклад, доступного на вітчизняному ринку **Nutlis Clear** на основі ксантанової камеді від компанії-виробника «Нутриція» (Nutricia), має бути рекомендоване в рутинній клінічній практиці спеціалізованих інсультних відділень та блоків.

Є докази важливості забезпечення достатнього вмісту незамінних амінокислот у харчовому раціоні хворих, що перенесли інсульт. Рекомендована кількість білка становить 2 г/кг маси тіла пацієнта, співвідношення вуглеводи/білок <2,5 г/кг маси тіла. Пацієнтам у тяжкому стані з наявністю запального процесу, які перебувають на зондовому ентеральному харчуванні, рекомендовано більшу кількість білка. Це може бути повністю забезпечено завдяки використанню рідких полімерних сумішей із високим вмістом білка та енергетичною цінністю 1,0-1,5 ккал/мл (**Nutrison, Nutrison Energy, Nutrison Advanced Cubison**) [19]. Експериментальні дослідження показали, що синтез білка пригнічується в ішемічній «півтіні». У пацієнтів, які отримували додатково пероральне харчування **Cubitan**, спостерігалося посилене відновлення нейрокогнітивної функції [20].

Значну частку осіб, які потребують ентерального харчування, становлять хворі на цукровий діабет 2-го типу. Є дані, що гіперглікемія наявна у 32-38% стаціонарних пацієнтів і 46% хворих відділень інтенсивної терапії, зокрема інсультних центрів [21, 22]. Слід також брати до уваги, що постінсультна гіперглікемія є поширеним явищем (до 50% осіб після інсульту) і може бути досить тривалою незалежно від статусу ЦД [23]. Контроль рівня глюкози у крові, спрямований на недопущення виникнення різних патологічних станів, пов’язаних із ЦД, передусім гіпоглікемії, є надзвичайно важливим при веденні таких пацієнтів.

Однією з найімовірніших причин розвитку гіпоглікемії є перевищення дози інсуліну. Окрім того, гіпоглікемія може виникнути після зміщення зонда для ентерального харчування, тимчасового припинення його приймання через нудоту



Н.М. Чемер

або проведення діагностичних маніпуляцій, що потребують вилучення зонда. Ці особливості клініцист має уважно враховувати у разі призначення та проведення ентерального харчування.

Для пацієнтів із ЦД та/або гіперглікемією, що потребують ентерального харчування, розроблені суміші, застосування яких дозволяє краще контролювати рівень глюкози, наприклад **Nutrison Advanced Dison Energy HP**. Вона має особливий склад, містить менше вуглеводів (та/або вуглеводів із низьким глікемічним індексом), а також більше мононенасичених жирних кислот. Результати дослідження показали, що постійне введення цієї діабет-специфічної суміші сприяло зниженню рівнів глюкози й інсуліну в пацієнтів порівняно зі звичайними сумішами [24]. Також виявлено, що використання діабет-специфічних сумішей для харчування у пацієнтів із ЦД, що потребують зондового харчування, приводило до зменшення тривалості перебування в лікарні [25].

Нині на ринку України для ентерального харчування осіб із ЦД та/або гіперглікемією доступна суміш зі спеціальною формулою **Nutrison Advanced Dison** (енергетична цінність – 1,03 ккал/мл, загальний об’єм – 1000 мл), що містить 43 г білка і застосовується в гостру фазу інсульту (перші 5-7 діб). За необхідності продовження ентерального харчування у хворих, що перенесли інсульт, після закінчення перших п’ятьох діб можна застосовувати суміш **Nutrison Multi Fibre** із харчовими волокнами (енергетична цінність – 1,00 ккал/мл) або ж продовжувати ентеральне харчування сумішшю **Nutrison Advanced Dison**.

Ентеральне харчування слід почати протягом перших 24 год і забезпечувати двома можливими способами, наведеними у таблиці. Обидва варіанти здатні в повному обсязі забезпечити енергетичні потреби пацієнта. Необхідно також наголосити, що суміші з високим вмістом волокон є корисними з метою профілактики закріпів [26].

Висновки

Отже, задачею клініцистів є не лише врятування життя пацієнта з інсультом. Забезпечення повноцінного харчування (нутритивної підтримки) хворого у гострому періоді захворювання слід розглядати як окрему лікувальну інтервенцію, важливість якої не можна недооцінювати.

Із цією метою необхідно проводити рутинний скринінг на дисфагію. Рекомендовано застосовувати GUSS-тест, який має виконувати в осіб із гострим інсультом мультидисциплінарна бригада не пізніше ніж у перші 24 год після події. На сучасному етапі слід вживати заходи для забезпечення відповідної підготовки персоналу, включення логопедів та дієтологів у склад персоналу інсультних відділень.

Наявність на вітчизняному ринку сумішей, розроблених з урахуванням індивідуальних потреб пацієнтів, дає змогу забезпечити їх повноцінним ентеральним харчуванням. Це сприяє зниженню смертності й частоти ускладнень, дозволяє скоротити строк реабілітації, зменшити ступінь інвалідизації та підвищити якість життя хворого.

Список літератури знаходиться в редакції

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

Психотерапия супружеских отношений

В идеале отношения мужа и жены — это не жадность, не желание обладать, не хищничество, а благоговейное зрение и отдача себя другому... в любви
Митрополит Антоний Сурожский

О супружеских отношениях и их проблемах написано немало. Сегодня по-прежнему актуальна (и легкодоступна) монография С. Кратохвила, вторая часть которой посвящена супружеской психотерапии [1]. На сайте www.lyubi.ru приведен заботливо подобранный список тематических книг [2]. Попробуем кратко проанализировать вопрос, касаясь не столько методик лечения (они общеприняты), сколько понимания сути проблемы и стратегии решения.

Супружеские отношения — это, пожалуй, самый сложный, глубоко интимный и многогранный тип коммуникации двух разных личностей, создавших общими усилиями некую надличностную структуру и работающих над ее сохранением и развитием. По определению, семья — социальный институт единения наиболее близких друг другу людей; ее образует малая группа или относительно небольшой круг лиц. Семья создается в рамках юридически-правовых отношений и определенных законов общества. В процессе совместной жизни у супругов (неважно, будь то зарегистрированный брак либо гражданский союз) всегда возникают те или иные психологические проблемы, относящиеся именно к семейной жизни. Проблемы не ограничиваются только межличностными отношениями супругов, нередко в них вовлечены и другие члены семьи.

Решение легких семейных затруднений часто берут на себя психологи. Они дают советы в стиле когнитивной психотерапии и предлагают участие в модных тренингах в форме ролевых игр. Там участники на собственных ощущениях по-другому смотрят на суть ситуации и обучаются навыкам новых моделей поведения. Сложные и нерешаемые семейные проблемы являются для них причиной стресса, чаще хронического, влекущего нарушения здоровья. Поэтому все случаи с признаками психотравмы требуют, безусловно, профессионального психотерапевтического подхода, причем, желательно, с привлечением психиатра, невропатолога и сексопатолога.

Психиатры лучше владеют арсеналом психотропных препаратов и помогут быстрее справиться с зашкаливающими эмоциями на фоне психических потрясений. Дисбаланс, как правило, возникающий в сексуальных отношениях, лучше отдать на откуп сексопатологу. Практикующему психотерапевту важно учитывать все эти аспекты, отягощающие супружеские отношения, равно как и разбираться в них в достаточной мере.

Общий подход

Психотерапевтическое вмешательство в супружеские отношения необходимо проводить крайне деликатно. Выведен ряд жизненных постулатов, которые стоит принять во внимание.

1. Любая благополучная и внешне идиллическая семья, невзирая на финансовую обеспеченность, вполне может попасть в водоворот неприятностей, которые, в конце концов, приведут к ее развалу. Никакой прогноз не может гарантировать при следовании иным жизненным коллизиям развития других неожиданных сюжетных линий. Последнее слово всегда зависит от свободы выбора каждого супруга. На гамлетовский вопрос «Быть или не быть?» отвечает (и несет персональную кармическую ответственность) единственно сама личность.

2. Появление в семье новых участников (родителей, детей, любовниц и любовников) всегда приводит к изменению устоявшегося баланса между супругами с неочевидными последствиями.

3. В проблемных ситуациях сохранение брака, особенно при наличии детей, всегда желательно, но никогда не должно стать догмой, самодостаточной целью; в ущербной семье счастливых участников не бывает.

4. Крепость брачных отношений основана на чувстве любви, врожденном такте (эти факторы неуправляемы!) и научении глубоко уважать личность партнера и его мнение.

План психотерапии супружеских отношений должен содержать не менее шести пунктов.

- выяснение запроса пациента, чего он хочет получить от психотерапевта, ожидаемые рамки помощи;
- внешняя (видимая) характеристика ситуации;

- определение глубинной психологической сути проблемы и внутреннего отношения пациентов;
- создание рабочего портрета личности супругов;
- исходя из анализа первых четырех пунктов — выбор методики и проведение собственно психотерапии;
- систематические рекомендации для самостоятельной работы над проблемой; систематический контроль, экологическая проверка результатов.

Опустим рассмотрение запроса, поскольку он вполне понятен исходя из определения темы. Проанализируем же характеристику ситуации — стандартные негативные коллизии супружеской жизни.

Взгляд на стандартные проблемы

Усредненно стандартную семейную жизнь можно разделить на четыре этапа:

- супружество до рождения детей или без них;
- супружество с маленькими детьми;
- супружество с повзрослевшими детьми;
- супружество после того, как дети отделились от родителей.

Каждому этапу присущ свой набор проблем. Также выделяют временные периоды более напряженных отношений. Известно, что страстная влюбленность — засасывающее позитивное торнадо, буйный выброс эндорфинов — обычно длится не более двух лет. Затем у супругов (в благополучных браках) возникают чувства привязанности особой окраски, душой и сердцем ощущается потребность партнера. Тем не менее, исходный критический период (первая волна) наступает между 3-м и 7-м годами супружеской жизни и продолжается в благоприятном случае около года. Его возникновению способствует известный фактор уменьшения сексуального влечения. Романтические настроения незаметно вытесняются хлопотами быта, проявляются разные взгляды на вещи, несогласие выливается в негативные эмоциональные всплески, усугубляется непонимание и неприятие партнера и т.д. Ссоры, характерные для периода «притирки» личностей друг к другу, возникают порой по самым мелочным и пустячным поводам. Таковы картина и динамика отношений в среднестатистической семье.

Супружескую жизнь усложняют и разрушают многие вещи. Рационально выделить шесть таких элементов:

1. Неумение общаться (слышать запросы партнера).
2. Бытовые и материальные проблемы.
3. Сексуальные дисгармонии.
4. Новый любовный интерес (увлечение) и измена.
5. Личностный эгоизм.
6. Потеря чувств.

Не все элементы представляют психотерапевтический интерес. Из рассмотрения следует вычеркнуть бытовые и материальные проблемы супругов. С потерей чувств бороться бесперспективно. Штурм крепости личностного эгоизма оставим на усмотрение самого психотерапевта — пусть решает, насколько он целесообразен. Таким образом, на первый план выходят проблемы в сфере коммуникации и измены.

Независимо от профиля проблемы психотерапевту понадобится вникнуть в модели поведения каждого из супругов. Многие супружеские отношения строятся на стандартных типах поведения. Так, выделяют партнера на позициях равноправия (ожидает равных прав и обязанностей); романтического партнера, жаждущего купаться в романтике любви; супруга-родителя, заботливо опекающего партнера; его противоположность — супруга-ребенка, проявляющего инфантильную слабость и беспомощность. Иные типаж для психотерапевта представляют меньший интерес. Например, рациональный партнер, трезвый в оценках и сдержанный в эмоциях, или независимый, стремящийся сохранить отчасти свой холостяцкий статус-кво — они, как уже было сказано, вряд ли будут нуждаться в психотерапевтическом лечении. В целом проблемы с общением на 90% обусловлены простым незнанием правил правильного общения и, как следствие, отсутствием поведенческих навыков. Это не совсем сфера психотерапевта, но...приходится этим заниматься.



Д.В. Русланов

О супружеской измене

Понятие измены в межличностных взаимоотношениях означает не только одностороннее нарушение обязательств одного партнера перед другим. Любое отклонение от ожидаемых надежд порой принципиально расценивается как психологическое предательство интересов, приравненное к измене. Однако важно помнить, что в жизни все обязательства носят субъективный характер, и другой партнер может видеть и придавать им совсем иной смысл. Другими словами, в критических ситуациях, в зависимости от честности и морали партнера, нередко случаи, когда близкий категорически отрицает и сам факт нарушения, и свою вину. Позиции мужа и жены часто не совпадают!

Из всех измен самая, пожалуй, болезненная — физическая. Ее восприятие изначально является интроективным актом, «слизанным» с позиций своего социума. Менталитет нашей культуры стихийно приравнивает физическую измену к осознанному предательству. В момент раскрытия факта измены у обманутого субъекта даже мысли не возникает о слабости личности партнера перед обстоятельствами. Он (она) — изменщик, предатель, и все. Между тем, сексопатологи выделяют несколько категорий измен. Например, случайная связь, спровоцированная чередой случайных событий, когда попросту «теряют голову», банальная физическая необходимость при длительном воздержании (к этому следует отнестись с пониманием), обычная месть, на которую чаще способны женщины ради поруганной любви (как акт извращения восстановления чувства собственного достоинства), поиск новых любовных переживаний, присущих инфантильно-бездумным личностям, наконец, новая любовь.

Восприятие факта измены у разных лиц и в разных семьях весьма вариативно: от нецензурных эпитетов и пожелания «катись к черту!» до: «бывает...», «что случилось, то случилось, надо жить дальше...» или «этого не было, потому что не могло быть». Однако, сталкиваясь с фактом измены, рекомендуется «не становиться в позу», занимая жесткую позицию отрицания партнера. Стоит попытаться разобраться в случившемся, понимая, что факторы, приведшие спутника (спутницу) к измене, явно не были вовремя увидены, услышаны и осознаны пострадавшей стороной. Вполне очевидно, что такая позиция гораздо конструктивнее и оставляет больше шансов сохранить семью в случае, если таковые имеются.

Феномен супружеской измены — наиболее частая причина фатального разрушения брака. Однако одно дело, когда брак хотят сохранить (и он сохраняется), другое же — когда происходит развод. Союз должен удовлетворять обоих партнеров, иначе, как говорят в народе, — это не жизнь. Увы, в некоторых случаях сохранять брак не только невозможно, но и нецелесообразно. Процесс развода, особенно растянутый во времени, обычно мучителен, и одному из супругов будет явно полезна помощь психотерапевта.

О предыстории брака

Вопрос «Чем руководствовались супруги, вступая в брак?» зачастую риторичен. В большинстве случаев брак основан на взаимных чувствах. При его подписании участники счастливы, поскольку окутаны облаками идиллии. Это значит, что новобрачные нередко рисуют друг друга чуть-чуть лучше, чем они есть на самом деле, сквозь «розовые очки» обожания или симпатии.

Действительность же всегда оказывается иной, как правило, суровой первоначальной идиллической картины. Исходный образ партнера начинает окрашиваться новыми, не всегда радужными красками.

Супругам стоит вернуться к истокам, обратиться к предыстории брака по одной-единственной причине — осознанию ими собственного незрело-детского идеализма. У молодых лиц он присутствует всегда, хотя бы в силу недостаточного житейского опыта. Правда — необходимый элемент психологической коррекции. Психотерапевту придется ее озвучить с сопереживающей и сожалеющей интонацией, но твердо: *«Вам придется признать (признаться себе), что вы были идеалистом. Нет, не глупцом, а по молодости лет — идеалистом, и ни в коем случае не винить себя за, возможно, совершенную ошибку»*. В последнем еще предстоит разобраться.

О модели родительской семьи

Супружеские отношения никогда не строятся на пустом месте. Исследования свидетельствуют о неосознанной тенденции каждого из супругов к повторению модели семьи своих родителей, независимо от ее эмоциональной оценки. Ребенок с детства интроективно, как образец, впитывает некую картинку и прилагаемый к ней свод правил. Он будет подсознательно стремиться к их слепому повторению. И хотя привитые правила не всегда удобны личности, так ли это или нет — личность познает сама, уже будучи в браке.

Однако при наличии стойких проблем в супружеских отношениях гарантированно стоит искать одну их проблемных точек именно в интроекции жизни родительской семьи. *Типичные примеры:* мужчина ищет в женщине черты матери; или мужчина никак не может вырваться из-под маминой опеки, что явно вредит супружеским отношениям; или женщина точь-в-точь повторяет судьбу матери-одиночки, поскольку в свое время не смогла то ли правильно выбрать спутника жизни, то ли выстроить с ним нормальные отношения. Ситуаций множество, каждая имеет свои нюансы и неповторимую окраску. Хорошо, если подсознательные устои, заимствованные из периода родительских жизней, совместимы (конгруэнтны), а если нет? Тогда в браке начинается борьба за власть, происходят ссоры, атмосфера накаляется, и это длится не один день. Вероятность гармонического союза тем выше, чем ближе модели семей, из которых происходят супруги.

О супружеских соглашениях

В отношениях между членами семьи всегда задействованы гласные и негласные межличностные договоренности. Любой союз подразумевает (гласно и негласно) заключение некоего соглашения с союзником. Однако жизнь вносит свои коррективы, и на практике какая-то его часть всегда оказывается невыполненной! В первую очередь следует рассмотреть вопрос о соглашениях, заключенных внутренне каждым участником. Совершенно очевидно: чем обстоятельнее и честнее будут выяснены и осознаны индивидуальные взгляды на ту или иную проблему в настоящем, тем выше надежность выполнения соглашения в будущем. Верность своим обязательствам перед партнером определяется не только врожденной характеристикой личности, но и воспитанной системой моральных ценностей. В лживом обществе велика вероятность следованию так называемым двойным стандартам, когда к себе, любимому, предъявляются куда менее суровые требования, чем к партнеру.

Представление, какой будет жизнь пары в будущем, и есть то первоначальное негласное соглашение, от которого следует отталкиваться, рассматривая проблему супружеского неважимопонимания. В этом соглашении на партнера обычно возлагают большие надежды, чаяний и обязанностей, чем он готов на деле принять. Это касается, в первую очередь, бытовых аспектов, межличностного отношения и поведения, а также морально-нравственных ценностей. Как правило, в большинстве молодых пар участники просто незрелы для полноценного осознания своих обязательств перед партнером. При этом многие следуют привитым в детстве (интроективно усвоенным!) семейным правилам воспитания, а они порой оказываются неприемлемыми для партнера. С таким неудобным багажом «незрелости» влюбленные сталкиваются с жесткой реальностью.

Особенности супружеской психотерапии

Супружеская терапия представляет собой особую форму психотерапии, которая ориентирована на пару и ее проблемы. Она призвана помочь супругам преодолеть семейные конфликты и кризисные ситуации, достичь гармонии во взаимоотношениях, обеспечить обоюдное удовлетворение потребностей. В практике супружеской терапии превалирует работа с обоими партнерами одновременно, однако это необязательно. Супружескую терапию можно считать частной формой более широкой

семейной терапии. Наиболее эффективные техники базируются на когнитивном подходе, методе мягкой суггестии и бихевиоризме (желательно с элементами ролевой игры).

Когнитивный подход предполагает исследование ожиданий каждого из партнеров, осознания роли обоих в браке, наконец, понимания себя. Психотерапевт, как мудрый учитель, раскрывает иной взгляд на проблему и помогает самим найти компромисс, прийти к правильному решению. Фактически, он подталкивает к личностному росту, повзрослению и социальной адаптации за счет умения найти нужный подход для понимания реальности.

Профессиональный когнитивный подход позволяет умело работать с эмоциями, достигая в результате большего, нежели суггестивные техники. Когнитивный подход понятней назвать разъяснительной работой. До сознания субъекта как можно мягче доносят условия новой жесткой реальности, в которую тот попал, с соответствующими выводами: либо научись находить общий язык, заставив при этом себя уважать, либо смирись (но сохрани брак), либо, образно говоря, «делай ноги». В любом случае, без направленной разъяснительной работы качественного эффекта от психотерапии ждать нечего.

Субъект должен изменить свое мировоззрение и мировосприятие хоть каких-то вещей. Всегда следует подчеркивать выгоды так называемого уважающего брака, в котором каждый уважает друг друга и при этом остается самим собой. Важно исключить подчинение себе партнера, проявление над ним власти, а также попыток манипуляции его действий. Супруги не обязательно должны все делать вместе. Понятие «сообща» — не значит отказ от своей индивидуальности. Проявление глубокого уважения — главный принцип корректности взаимоотношений. Итогом работы должны стать новые позиции в супружеском соглашении, максимально реалистичные, лишенные невротичности и конфликтности.

Мягкие **суггестивные методики** необходимы для снятия избыточного эмоционального напряжения, а также установки якорей контроля над эмоциями.

Бихевиористический подход направлен на изменение поведения партнеров с использованием простейших методов обусловливания и научения. Ничего сложного, никакого углубления в понимание себя как личности. Такой подход обеспечивает следующее:

- управление взаимным положительным поведением супругов;
- получение необходимых социальных знаний и навыков, особенно в области общения и совместного решения возникающих проблем.

Коммуникативный тренинг показан тогда, когда пациент приходит с жалобами на раздражение словами партнера и постоянные ссоры по мелочам. В таких ситуациях один или оба супруга проявляют социальную незрелость, неразумность поведения, провоцируя оппонента на деструктивные эмоции. Всегда отрицательно воспринимается карательный стиль общения: частые напоминания, критика, отказы, обвинения и выговоры. Охлаждают чувства сухой рационализм, корректный, но безэмоциональный деловой тон, порой — чисто механическое поведение. Раздражают и ввергают в отчаяние бесконечные уходы от темы разговора, что делает невозможным решение проблемы. Не приводит к счастью и стиль подчинения с выражением согласия, смирения, извинений и оправданий; за ним кроется стремление слабой личности укрыться от бед любой ценой.

Психотерапевту стратегически важно выбрать приоритеты уже на первом сеансе. Первая, иногда неотложная, задача — помочь пациенту снизить всплеск негативных эмоций. Для этого лучше всего подойдут мягкие суггестивные техники. Также важно сразу установить доверительный контакт с пациентом. В обычной беседе клиент должен уловить волны понимания, сочувствия, эмпатии, дающие ему эмоциональную поддержку. Не стоит ограничиваться чисто психотерапией, пренебрегая возможностями современной медицины. Для блага пациента обязательна консультация психиатра или невропатолога; эмоциональные эксцессы быстрее купировать короткой терапией психотропными препаратами.

Какие личности с жалобами на супружеские проблемы чаще попадают на прием к психотерапевту? Имеет смысл сразу же отсеять ненужное. Так, вряд ли за помощью обратится прагматик с холодным рассудком и хорошим контролем своих эмоций, а также супруг, чьи матримониальные побуждения носили исключительно меркантильный характер. Наверняка придут лица, глубоко переживающие, и следовательно, эмоционально неустойчивые. Иными словами, невротики в той или иной форме. Придут ли они сами или приведут за руку партнера — вопрос. Все зависит от личностей супругов, их проблемных взаимоотношений и мотивации каждого.

Анкета «семейные отношения»

Инструкция: заполните каждый пункт анкеты — кратко и достаточно конкретно, избегая общих фраз.

1. Сформулируйте ваши основные семейные проблемы в порядке убывания значимости.
2. С какими семейными проблемами вы смирились, а с какими — нет?
3. Насколько вы удовлетворены жизнью (приблизительно укажите чертой на шкале от 0 до 100%)?
4. Чего в жизни вам не хватает и чем вы удовлетворены?
5. Опишите основные недостатки и достоинства вашего партнера, его «минусы» и «плюсы».
6. Насколько супруг(-а) идет на уступки вашим желаниям (укажите чертой на шкале от 0 до 100%)?
7. Насколько вы идете супругу(-е) на уступки (укажите чертой на шкале от 0 до 100%)?
8. Как вы оцениваете свой вклад в работу по дому и вклад вашего партнера (укажите чертой на шкале от 0 до 100%)?
9. Насколько вы идеальный(-ая) супруг(-а) (укажите чертой на шкале от 0 до 100%)?
10. Насколько честными кажутся ваши отношения (укажите чертой на шкале от 0 до 100%)?

Диагностику проблемных точек в супружеских отношениях начинают с анализа характерных ситуаций, переходя затем к предыстории брака и личной истории (детские годы, родительская семья и т.д.). Для экономии сил и времени полезно предварительное заполнение каждым супругом несложной анкеты «семейные отношения». В ней щекотливая тема сексуальной жизни тактично не затрагивается, а остается «на потом». Ответы сопоставляются, возникающие несоответствия обсуждаются, анализируются и приводятся «к общему знаменателю»; тогда же становится уместен разговор и о сексуальной жизни. Правильнее не столько обращать внимание на житейские коллизии, сколько пытаться понять мотивы и особенности личностей супругов. Ведь источник трудностей в семейной жизни всегда заключается именно в этом.

Итак: чем живет человек, каковы его интересы, что дается легко, а что трудно, каковы запросы (и размеры) его Эго? Рекомендую неординарный путь исследования — экспресс-тестирование личности [3]. Да, это выход за рамки обыденности, но что мешает попытаться взглянуть на индивида через призму несложных эзотерических знаний? Речь идет о базовых основах нумерологии и всевозможных астрологий, прежде всего китайской. С их помощью заочно, за 1-2 минуты, лепится каркас личности. И хотя данные ненаучные и нуждаются, естественно, в очной проверке и уточнении, тем не менее, они явно принесут пользу хотя бы в плане экономии времени. Ведь линия поведения при психотерапии человека, чей знак зодиака, например, Дева, будет разительно отличаться от таковой в случаях Льва или Водолея. Также по датам рождения можно достаточно точно предположить, совместимы ли изначально в психологическом плане две личности, можно ли ожидать в их союзе длительных отношений, либо высока вероятность распада брака: «страсть прошла — остался пепел». Подобная информация помогает врачу глубже понять личность пациента, особенности его мировосприятия и поведения и быстрее выстроить правильную стратегию психотерапии. Кроме того, создается уникальная почва для доверительного контакта и общения.

Выбор тактики психотерапии определяется набором инструментария психотерапевта (степенью владения той или иной методикой), особенностями личностей супружеской пары, наконец — собственно проблемной ситуацией. Принципиально важно выбрать правильную линию поведения, решить, поддерживать ли идею сохранения брака (если специалист видит позитивную перспективу). Ведь в случае распадающегося союза, возможно, честнее будет здоровая критика, и стоит занять позицию односторонней поддержки партнера, нуждающегося в психотерапии. Впрочем, для специалиста наиболее выгоден выжидательный подход, который предполагает всемерную поддержку личности в ее проблемах при отстраненном наблюдении за развитием событий: «куда повернет русло реки». Все осторожные советы будут продиктованы текущей ситуацией, поэтому всегда востребованы. Единственный минус: данная тактика потребует от самого психотерапевта максимум сдержанности и терпения, поскольку, фактически, он становится «жилеткой для слез».

Взгляды и, соответственно, подходы в психотерапии могут базироваться на разных теоретических основах, их разумно ситуативно комбинировать. Эффективна старая, как мир, политика «кнута и пряника», где роль кнута играет негатив прошлого опыта, а пряника — новые открывающиеся возможности и перспективы. Общим направлением является коррекция коммуникации партнеров. Запрещается высказывать предположения о мотивации, поскольку в них партнеру часто приписывается злой умысел («хочет меня унижить»). Требуется лишь описать его поступки и не вставлять комментарии. После того как причины проблемы будут осознаны, вносятся предложения по конкретным изменениям. Важно, что изменить свое поведение должны оба партнера — это позволит сохранить необходимое равновесие. Если проблем несколько, их решают последовательно, не рассеивая внимание на остальные. В беседах не следует часто приводить отрицательные примеры из прошлого, это неконструктивно. Супругов разумнее ориентировать на позитив будущего (мысль материальна), поиски новых моделей поведения и изменение собственного мировоззрения и мировосприятия.

С какими трудностями надлежит столкнуться психотерапевту? Однозначно, он всегда будет иметь дело с незрело-детским развитием личности в какой-то отдельной взятой сфере, и эта незрелость будет цементирована упрямством, консерватизмом, порой — эгоизмом. Поэтому любые советы супругам должны отталкиваться от тезисов:

- перестать заикливаться на плохом;
- перевернуть болезненную страницу жизни;
- забыть, наконец, формулы отрицания с частицей «не» (не могу, не получится);
- начать рассматривать свои позитивные перспективы.

На психотерапевтических сессиях следует постоянно проводить мысль: «Возможно, это ваша ошибка, но вы же умный человек, вы со всем справитесь, жизнь наладится, все изменится к лучшему!».

Навыковая психотерапия направлена на обучение пациента возможностям успешного контроля над поведением в случаях ссор, способности уверенно и спокойно говорить, конструктивно настаивать на своих требованиях, не унижая и не провоцируя при этом партнера на скандал. Сессия аутогенной тренировки, в которой акцент ставят, прежде всего, на дыхании, открывает возможность контролировать степень эмоционального возбуждения. Другой полезный тренинг (в форме ролевой игры) — обучение владением мимикой, жестами, взглядом, чтобы только своим внешним видом вызывать положительные эмоции; по сути — курс актерского мастерства. Естественно, параллельно проводится также отучение субъекта от проблемных форм поведения, нарушающих согласие в семье. Пробуют разные приемы и тактики, чтобы не допускать вспышек гнева, избавиться от склонности к драматизированию, обвинениям, упрекам и т.п. Врач руководит освоением навыков, ставит определенные задачи и контролирует их выполнение.

Рассмотрим описание случая психотерапии молодой особы в процессе и после развода. Возможно, кто-то отнесет пример к категории нетипичных, однако в психотерапии не бывает стандартов, каждый случай по-своему особенный, приводимый же любопытен с точки зрения методологии подхода.

На прием обратилась молодая незамужняя женщина Х, пребывавшая в длительном (шесть лет) союзе с ненамного старше ее холостяком. Отношения было бы правильно назвать отчасти гражданским браком, поскольку половину свободного времени они проводили каждый в своей квартире. Однако материально Х «сидела на шее» партнера. Проблемы возникли на фоне сексуальной дисгармонии с ее стороны. Близость стала болезненной, развился выраженный вагинизм. Как следствие, появились неуправляемые отторжения партнера. Весь комплекс проблем, в том числе материальных, привел Х в состояние депрессии с систематическими слезами отчаяния и возникавшими время от времени суицидальными мыслями.

Характеристика личности Х глазами психотерапевта. С детства пациентка росла избалованной, не привыкшей самостоятельно учиться, ориентированной на материальный достаток и развлечения. Трудиться не любит. Весела, беззаботна и счастлива, только когда есть развлечения. Образование высшее, гуманитарное. Интеллект средний, однако в мировосприятии выражены детский инфантилизм и незрелость, а сомнение и запросы — выше среднего. Мировоззрение основано на принципе «все для нее, любимой». Ей все должны, потому что должны, а вопрос «должна ли она кому-нибудь?» вообще никогда не поднимался.

В ситуациях фрустрации выявляет смятение со слезливостью, капризностью, истероидными нотками,

гиперболизацию и заикленность на болезненных темах. В будущее не заглядывает. Решения принимает по-детски беззаботно, не задумываясь, либо не принимает вовсе, находя того, на кого можно их переложить. При возникновении проблем впадает в ментальный ступор, мучается страхами и собственной слабостью, все рисует в мрачных тонах, отталкиваясь от негативного прошлого. Творческая мысль не развита, соответственно, в поведении проскальзывает элемент когнитивной тупости. Любимые ответы при любом затруднении: «не знаю», «не понимаю», «скажите, что делать». Опасается что-либо сделать сама без подсказки, вообще боится любых сложностей. Активно напориста только в меркантильном плане. Эмоционально нестабильна с колебаниями от восторженного веселья до серой депрессии; нет, но проскальзывают нотки эмоциональной холодности.

Вернемся к ситуации. Показательным и любопытным в плане раскрытия личности оказалось отношение Х к партнеру. Напомню, с ним ей были противны и занятия сексом, и он сам. Образовался запутанный клубок противоречий:

- отвращение к ее нынешнему партнеру (непереносимость его запаха!);
- желание сохранить хоть какую-то видимую для других связь (быть как все!);
- отсутствие на горизонте нового полового партнера, даже просто поклонника.

Забегая вперед, разрыв отношений состоялся, что неудивительно. Буквально через неделю-другую у партнера появилась другая пассия, в чем-то очень похожая на Х, но менее привередливая. Сама Х была этим крайне возмущена, проявляя амбивалентность поведения: «Его — не хочу, но он не имеет права жить ни с кем! Как он так быстро меня забыл?!». Логика отсутствовала. В целом отношение Х к мужчинам можно было описать эмоциональным вымогательством, быстро перераставшим в ненависть в случае их прохладного отношения.

Неоднократные консультации и лечение у разных гинекологов, несмотря на отсутствие органической патологии, привели лишь к усугублению симптоматики вагинизма. Пара консультаций и сессий гипнотерапии у практикующего психолога также не дали результата.

Ознакомившись с пациенткой, психотерапевт рекомендовал консилиум психиатра и невропатолога, на котором была назначена комбинация психотропных средств (антидепрессант, антипсихотический и противосудорожный препараты), все в небольших дозах. Нужный эффект наступил быстро, однако медикаментозная поддержка продолжалась около года, и длительная системная психотерапия проводилась на ее фоне. Фактически она вылилась в сессии когнитивной терапии с бихевиористскими элементами. При этом немалая доля принадлежала дистанционному общению в телефонном режиме. В беседах особый акцент ставился на сопереживание, понимание состояния Х и ее проблем, а также участия психотерапевта в ее судьбе.

Стратегически был выбран путь смены жизненной мотивации: обстоятельства диктуют необходимость заняться своей карьерой, иного выбора, чтобы стать счастливой и сохранить здоровье, — нет. Только так можно решить сразу несколько задач:

- полностью обеспечить себя и обрести материальную независимость;
- на пути карьерного роста найти новую интересную работу; как следствие, изменится окружение и появятся интересные знакомства, новые лица.

На сессиях в рациональном ключе обсуждались текущие проблемы. Первое время это были страхи, боязнь, замкнутость и желание спрятаться за чью-нибудь спину (родители достаточно обеспечены, но в отношениях между ними и Х нарастала напряженность). Именно поэтому, изо дня в день, выполнялось убеждение клиентки взять на себя ответственность за свои поступки. Подчас императивно указывалось на чисто технические моменты: выучи то-то, смело обратись к начальнику, еще раз проверь текст документа, подумай, стоит ли тебе делать некий шаг, ведь последствия подобных поступков и поведения известны по прошлым ошибкам, и т.п. Подчеркивались достижения. Психотерапевт стремился указывать лишь направление и схему действий, детали же продумывала и выполняла сама Х. Постепенно раскрывался творческий потенциал пациентки и повышалась самооценка. Каждая встреча заканчивалась утверждением в ее способности справиться со всеми препятствиями.

Вероятно, кто-то заметит, что императивно даваемые жизненные советы вряд ли относятся к психотерапии. Возможно. Однако в суггестии также присутствует императив. Даже если он адресован рациональному сознанию, все равно неминуемо заденет, пусть в меньшей степени, подсознание и эмоциональную сферу. Так или иначе, у субъекта появляются ориентир, маяк, якорь, благодаря которым он чувствует себя гораздо более уверенным

и приспособленным к жизни. Не это ли является целью психотерапии?

Также отличительной чертой бесед являлась их неформальность. К примеру, порой использовалась форма обращения «леди Х» с веселой, но уважительной интонацией. Такой прием позволял пациентке на миг забыть о сексуальных проблемах и почувствовать себя женщиной из высшего света.

Параллельной линией, актуальной лишь в начальных сессиях, был анализ отношений (еще не разорванных в то время) клиентки с партнером. Рекомендации психотерапевта базировались на понимании неустойчивости союза, его близкого и неминуемого разрыва. Причина банальна: изначально Х испытывала к партнеру только сексуальный интерес, быстро угасший. Отношения продолжались лишь благодаря материальной поддержке при отсутствии каких-либо обязанностей и обязательств.

На первых сессиях психотерапевтическая тактика заключалась в отсутствии критики личности и поведения Х, и напротив, скептического взгляда на личность и поведение ее партнера. Результатом стало доверие пациентки, ее открытость, большая уверенность в себе; Х незаметно для себя начала переносить образ Опекуна, в котором она нуждалась с детства, с партнера на психотерапевта. Этого феномена никогда не стоит пугаться, напротив, надо попытаться извлечь из него максимальную пользу.

Изменение ситуации позволило действовать более радикально: началась кропотливая работа по коррекции искаженного, во многом детского, мировосприятия. Терапия проходила под девизом: «Милая, пора взглянуть правде в глаза — кому ты нужна в этом мире, мало что умеющая, не желающая трудиться и думающая только о себе?». Ситуативно использовался прием «кнута и пряника». *Кнут:* «Не хочешь меняться — пожалуйста, никто не заставляет. Складывай вещи в чемодан и — назад, возвращаясь в ту трясину, из которой только начала выбираться, выбор за тобой». *Пряник:* «Знаешь, другие видят в тебе внутреннюю силу и верят, что ты со всем сможешь справиться, причем сама, без посторонней помощи. Вспомни, как тебя хвалит начальник и ценят сотрудники. Посмотри в зеркало, включи свои мозги, вытри слезы. Давай вместе над чем-нибудь посмеемся, поиронизируем над собственной глупостью, порадуемся, что стали умней. Хорошо выписывай. Утром будет новая жизнь». Специалисту пришлось, помимо собственно психотерапии, параллельно заниматься должным воспитанием пациентки, не полученным в детстве.

Психотерапевтические встречи продолжались более года. Основной болезненной точкой, присутствовавшей в разных ситуациях, являлось всепоглощающее желание беззаботной жизни, полной плотских радостей, где все трудности решались кем-то и как-то, но не самостоятельно. Защитником личности выступал синдром «упрямого консерватизма, ментальной тупости и эмоциональной нестабильности». Психотерапия заключалась:

- в поддержке позитивных устремлений и действий;
- рациональных житейских советах с условием взятия на себя ответственности за принятое решение;
- «разборе полетов» для понимания альтернатив своего поведения (когнитивная терапия в чистом виде);
- обучении управлению эмоциональным состоянием.

За время наблюдения пациентке пришлось много учиться, чтобы наверстать упущенное ранее. Х удалось внедриться в перспективную программу работы, она полностью поменяла свое окружение, переехав в другой регион. Клиентка стала материально независимой от родителей. Радостным событием стало то, что в интимной связи (пусть и короткой) она, наконец, впервые в жизни получила нормальные ощущения без каких-либо намеков на вагинизм. Ей хочется сексуальной жизни, но не семейных отношений и ответственности. Пациентка пересмотрела прошлые устремления, приведшие ее к созданию грустного гражданского союза с бывшим партнером, во многом осознала свои неверные взгляды в отношениях с мужчинами. С новым поклонником строит отношения по-новому. По отзывам знакомых, Х стала очень взрослой и уверенной в себе личностью, более контактной и позитивно настроенной. Уровень социальной приспособленности и профессиональных навыков, безусловно, возрос. Начальство выделяет ее среди других и справедливо симпатизирует. Жизнь заиграла новыми красками, хотя периоды возврата в прошлую личность с прежними желаниями и устремлениями, депрессией, ленью и апатией порой еще наблюдаются.

Резюме: эффективная психотерапия супружеских отношений требует творческого подхода и неординарных решений.

В.М. Міщенко, д. мед. н., К.В. Харіна, к. мед. н., Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, м. Харків

Біль у спині: сучасний погляд на патогенез та лікування

Біль є найчастішою причиною, із приводу якої пацієнти звертаються по медичну допомогу. Біль у спині (БС) різної інтенсивності у той чи інший період життя відзначають 80-100% популяції. Протягом року на БС скаржаться приблизно 20% осіб, із них половина – працездатного віку. При цьому майже вдвічі частіше больовий синдром зустрічається в тих, чия робота пов'язана з фізичним навантаженням. Думка про те, що БС виникає тільки в літньому віці, часто помилкова. Це надзвичайно обтяжливий стан, що може вражати усі вікові категорії.

Біль у спині — складний різномірний медичний стан, що включає широкий спектр симптомів. Крім того, це часта причина тимчасової непрацездатності та інвалідизації, яку за масштабами фінансових витрат перевершує лише головний біль. Систематичний аналіз даних глобального тягаря хвороб 2017 р. показав, що БС стабільно посідає перше місце серед причин непрацездатності населення багатьох країн світу та є причиною 21,7 млн років життя, скоригованих на інвалідність. БС — симптом, а не діагноз, включений у МКХ-10 (М54.5) через високу поширеність і часту неможливість встановити його анатомічну причину.

БС (дорсалгія) — міждисциплінарна проблема, яка може спостерігатися при неврологічних, ортопедичних, ревматологічних, соматичних та інших патологіях. Тому, залежно від походження, виділяють спондилогенні (вертеброгенні) дорсалгії, що асоційовані з патологією хребта, та невертеброгенні, які виникають внаслідок розтягування зв'язок та м'язів, соматичних захворювань, психогенних факторів тощо. Однак до 85% випадків спондилогенних дорсалгій зумовлені дегенеративно-дистрофічними процесами у хребті, а саме у хребцях, міжхребцевих суглобах, дисках, зв'язках. Ці процеси лежать в основі розвитку спондилозу. За патофізіологічним механізмом розвитку БС найчастіше має ноцицептивний характер, тобто виникає через роздратування ноцицепторів внаслідок ушкодження або запалення м'язовоскелетних структур.

Джерела й типи БС

Джерелом БС можуть стати капсули суглобів, зв'язки і фасції, м'язи, нервові корінці, міжхребцеві диски (нервові закінчення виявлені у зовнішній третині кільця), хребці (ноцицептори виявлені в окісті та кровоносних судинах), тверда мозкова оболонка, вузли спинного мозку, периневральна сполучна тканина. Виразність дегенеративно-дистрофічного процесу в хребті не корелює із клінічною картиною, тому його наявність не повинна визначати лікувальну тактику та експертні рішення. Вочевидь, БС виникає відповідно до локалізації дорсопатії (окципіто-атлантаксіальний, шийний, шийно-грудний, грудний, попереково-грудний, поперековий, попереково-крижовий, крижовий і крижово-куприковий) та нерідко локалізований у кількох регіонах або не має певної зони поширення.

Болем у нижній ділянці спини (БНДС) вважають біль, який локалізується між XII парю ребер і сидничними складками (інакше попереково-крижовий біль). Такий вид болю вважається одним із найпоширеніших страждань сучасної людини та є однією з провідних причин звернення до лікаря і непрацездатності в осіб різного віку. Залежно від тривалості больового синдрому БНДС може бути гострим та хронічним.

До гострого БНДС відносять усі випадки, при яких тривалість болю не перевищує шість тижнів. За даними Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), хронічний біль триває не менш ніж три місяці. Відповідно до критеріїв DSM-IV, хронічний больовий синдром (ХБС) має тривати більш ніж шість місяців. Біль, який зберігається від 6 до 12 тижнів, розцінюється як підгострий.



В.М. Міщенко



К.В. Харіна

У клінічній практиці пацієнти із хронічним болем у поперековій ділянці класифікуються на три групи:

- асоційовані з конкретним основним захворюванням;
- мають невропатичний компонент;
- у більшості випадків мають механічне походження (травми, дегенеративно-дистрофічні патології, новоутворення, запальні та інфекційні захворювання хребта, суглобів, сполучної тканини тощо) і вважаються неспецифічними.

Відомо, що в первинній медичній ланці лише 15% випадків БС пов'язані з певною умовою чи станом, як-то травма, інфекція, запалення, ревматоїдний артрит, пухлина, грижа диска, васкулопатія, а у 75% пацієнтів не виявляється жодної очевидної органічної причини для його виникнення.

Визначення типу болю має велике значення у виборі лікувальної тактики. За клінічною класифікацією біль поділяють на кілька типів:

- ноцицептивний;
- невропатичний;
- психогенний
- змішаний.

Ноцицептивний біль виникає внаслідок активації больових рецепторів при дії на них будь-якого фактора (травма, запалення, ішемія, набряк). При пошкодженні поверхневих тканин біль переважно гострий, добре локалізований. Пошкодження периферичних тканин запускає складний ланцюг реакцій, у який включені всі больові структури — від ноцицепторів до кори головного мозку. Ноцицептивний біль піддається терапії анальгетиками і зникає при усуненні подразнювального фактора.

Невропатичний біль (НБ) є наслідком первинного ушкодження провідних шляхів больової чутливості на будь-якому рівні від периферичних нервів, закінчуючи корою головного мозку. Причина цього феномена — залучення в патологічний процес структур, які формують біль на рівні ЦНС.

Продовження на наст. стор.

Міорікс
циклобензаприн ER

Перший
циклобензаприн
в Україні¹

Єдиний
міорелаксant
подовженої дії¹

**1 капсула
раз на добу²**

**Свобода рухів
БЕЗ КОМПРОМІСІВ!***

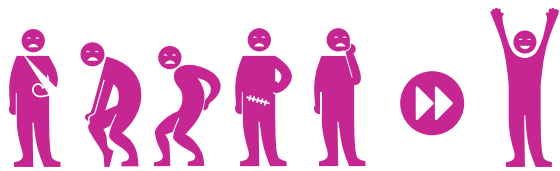
Діюча речовина: cyclobenzaprine hydrochloride. Склад: 1 капсула містить 15 мг або 30 мг циклобензаприну гідрохлориду.
Лікарська форма: капсули пролонгованої дії тверді.
Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти. Інші міорелаксанти центральної дії. Код АТХ M03B X08.
Показання: усунення м'язового спазму, 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, запоморочення, втома, запор, нудота, диспепсія та сонливість.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник: Такеда Фарма Сп. з о.о., Польща.
Р. П. МОЗ України: UA/14641/01/01, UA/14641/01/02 від 21.09.2015. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах 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, профілем безпеки і зручністю застосування. ER (extended release) — уповільнене вивільнення.
1. За даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на 01.10.2019, <http://www.drz.com.ua/>
2. Інструкція для медичного застосування препарату Міорікс®.

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

Takeda

UA/MRX/1019/0023

КСЕФОКАМ
ЛОРНОКСИКАМ



Оригінальний¹ НПЗП європейської якості для купірування болю і зняття запалення²



Швидке керування болем³⁻⁵

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. Діюча речовина. Лорноксикам. **Лікарська форма.** Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 4 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг; Ксефокам® Рарід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Оксиками. Код АТХ M01A C05. **Показання.** Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 4 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня, симптоматичне полегшення болю і запалення при остеоартриті, симптоматичне полегшення болю і запалення при ревматоїдному артриті; Ксефокам® Рарід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату, тромбоцитопенія, гіперчутливість до інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту, тяжка форма серцевої недостатності, шлунково-кишкові кровотечі, церебрально-судинні або інші кровотечі, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація виразки в анамнезі, пов'язані з попередньою терапією НПЗП, активна рецидивна виразка шлунка/кровотеча або рецидивуюча виразка шлунка / кровотеча в анамнезі, тяжка форма печінкової і ниркової недостатності, III триместр вагітності. **Фармакологічні властивості.** Лорноксикам є нестероїдним протизапальним засобом з анальгезивними та протизапальними властивостями, належить до класу оксикамів. Механізм дії лорноксикаму в основному пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів (інгібування циклооксигенази), що призводить до десенсибілізації периферичних ноцицепторів та інгібування запалення. **Побічні реакції.** Нудота, диспепсія, розлад травлення, біль у животі, блювання, діарея, легкий короткотривалий головний біль, запаморочення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 4 мг: Такеда Австрія ГмбХ, Австрія. Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг, Ксефокам® Рарід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. **Р. н. МОЗ України:** NoUA/2593/03/01, NoUA/2593/02/01, NoUA/10245/01/01, NoUA/10245/01/02. 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. Rx index** — Довідник еквівалентності лікарських засобів. Спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця, В.П. Черника. 2-е вид. доп. та перероб. — Київ: Фармацевт Практик, 2017. — [848] с. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. 3. Norholt S.E. et al. Pain. 1996; 67: 335-43. 4. Arslan M. et al. Agri 2006;18(2):27-33. 5. Yakhno N. et al. Clin Drug Invest. 2006; 26: 266-77. **НПЗП** — нестероїдний протизапальний препарат. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



Початок на попередній стор.

За даними низки європейських досліджень, НБ зустрічається приблизно у третини пацієнтів із хронічним БНДС. Особливостями перебігу НБ є персистуючий характер, довга тривалість, різноманіття сенсорних проявів (гіперестезія, гіпералгезія, аллодінія, випадіння різних видів чутливості), поєднання з вегетативними (зниження кровотоку, гіпер-/гіпогідроз у больовий області) й руховими порушеннями, неефективність анальгетиків. Наявність цих розладів негативно впливає на якість життя хворих.

У патогенезі психогенного болю виділяють кілька провідних механізмів: рефлекторне напруження м'язів унаслідок емоційних перевантажень, розвиток соматоформних порушень, марення або больових галюцинацій. Немає єдиної думки, чи може біль бути виключно психогенним. Відомо, що більшість пацієнтів із депресією страждають на ХБС. І навпаки, біль часто веде до появи тривожності, напруженості та посилення сприйняття болю.

Проте часто біль має змішаний характер, і в ньому виділяються як ноцицептивний, так і невропатичний компоненти, або ноцицептивний та психогенний.

Фактори ризику, етіологія, патогенез БС

Серед факторів ризику розвитку БНДС виділяють коригувальні та некоригувальні. До перших відносять: виробничі статично-динамічні навантаження, як-от незручна поза, вібрація, вплив несприятливих метеорологічних чинників, відсутність регулярної фізичної активності, малорухливий спосіб життя, епізодичні значні фізичні навантаження, ожиріння, захворювання шлунково-кишкового тракту та печінки, часті випадки застуди, зловживання алкоголем, куріння, порушення харчування. Серед некоригованих факторів варто зазначити несприятливу спадковість, середній та похилий вік, жіночу стать.

Виділяють три основні причини БНДС (діагностична тріада):

1. Неспецифічний (скелетно-м'язовий) біль — 85-90% випадків.
2. Специфічна причина — до 7% випадків: пухлини, зокрема метастатичні; спондилоартрит, запалення, переломи хребців і захворювання внутрішніх органів.
3. Біль, спричинений компресійною радикулопатією, поперековим стенозом, — 4-7% випадків.

Переважає більшість випадків БС зумовлена скелетно-м'язовою природою. Перед встановленням цього діагнозу важливо виключити захворювання, які потребують специфічного підходу до діагностики, лікування та мають більшу потенційну необхідність. При зверненні пацієнта із БНДС слід виключити специфічні причини болю, на які вказують «червоні прапорці», а за їхньої наявності — провести додаткові обстеження та/або направити на консультацію до відповідних спеціалістів (ревматолога, травматолога тощо). «Червоними прапорцями» найчастіше є анамнестичні дані, які потребують особливої уваги при розпитуванні, а також результати дослідження соматичного і неврологічного статусу.

Діагностика ХБС у поперековій ділянці може бути складною через відсутність надійної кореляції між клінічними показниками та даними додаткових обстежень. Той факт, що поперековий сегмент іннервується дифузною переплетеною мережею нервів, не завжди дозволяє з точністю встановити генез такого болю. З'ясування етіології болю в попереку — це процес, що потребує аналізу анамнезу, клінічної картини та додаткових методів обстеження.

Хоча етіологічний фактор неспецифічного БС визначити непросто, часто він пов'язаний з опорно-руховим апаратом. Зазвичай він може асоціюватися з важкою працею, фізичним навантаженням, підняттям вантажів, довготривалим перебуванням у положенні сидіння чи вертикально при стоянні. Клінічно такий біль у поперековій ділянці може виникати раптово або повільно, посилюватися до кінця дня, корелювати з фізичною активністю, різкими рухами. Кашель або чхання не впливають на больовий синдром. У хворих при огляді патологічні зміни в неврологічному статусі не виявляються, однак іноді спостерігаються

анталгічна установка, напруження, слабкість м'язів поперекового відділу хребта, обмеження рухів, вкорочення м'язів підколінного сухожилля. Такий біль може бути зумовлений дегенеративним процесом дрібних задніх суглобів хребта, який викликає подразнення спинномозкових корінців, посилення лордозу, слабкість м'язів живота, що спричиняє зростання тиску на фасеточні суглоби, їхню асиметрію.

Міофасціальний больовий синдром виявляється у переважній більшості пацієнтів із болем у попереку як основний фактор або вторинний компонент скорочення м'язів (через сегментарний рефлекторний біль). Діагноз виставляють на основі аналізу скарг, анамнезу хвороби та при фізикальному огляді. У таких хворих відзначено наявність тригерних точок у задіяних м'язах спини. Основними з них є паравертебральні, черевні, сідничні, грушоподібні та клубово-поперекові. Механізм болю до кінця незрозумілий. Можливо, він пов'язаний із пластичністю спінальних нейронів.

Таким чином, виникають місцеві та системні причини, що зумовлюють стійке скорочення м'язів, формування міофасціальних тригерних точок, які з'являються внаслідок місцевого збільшення концентрації простагландину, брадикініну, серотоніну, норадреналіну, фактора некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкіну 1. Нелікована ж активна тригерна точка може бути периферичним вторинним вогнищем болю, здатним запускати, посилювати та підтримувати центральну сенсibiliзацію, і джерелом ХБС у поперековій ділянці.

При радикулопатії біль у попереку виникає як наслідок механічної компресії корінців, асептичного запалення у корінцевій зоні та периневральних структурах. При цьому розвиваються набряк, ішемія, мікроциркуляторні розлади, зумовлені вивільненням протизапальних цитокінів (лейкотрієнів В4, тромбосан В2, ФНП) із пульпозного ядра диска в епідуральний простір.

У цих умовах підвищується збудливість ноцицепторів, з'являються вогнища патологічної ектопічної імпульсації, що призводить до сенситизації спінальних і супраспінальних ноцицептивних нейронів. Біль має змішаний характер — окрім ноцицептивного наявний і невропатичний компонент.

Провокуючими факторами є неадекватне тривале статичне або динамічне навантаження, переохолодження, стресові чинники, що призводить до рефлекторного напруження м'язів, які самі стають джерелом болю. Рефлекторний БНДС, як правило, характеризується гострим перебігом і односторонньою локалізацією.

Біль посилюється при розтягуванні поперекових м'язів і має ниючий, тягнучий характер. У поперековому відділі хребта обмежуються рухи, об'єктивно виявляються напруження м'язів, ділянки локального м'язового ущільнення. Симптоми випадання часто відсутні. Нерідко на тлі м'язово-тонічного формується міофасціальний больовий синдром. Важливими факторами, що призводять до його розвитку на поперековому рівні, є антифізіологічні пози, патологія великих суглобів нижніх кінцівок, переохолодження, захворювання системи кровообігу.

Звуження міжхребцевих отворів внаслідок дегенеративно-дистрофічних змін ХБС зумовлює не тільки компресію корінців, але й судинні порушення.

При остеохондрозі больовий синдром поперекового відділу може призводити до порушення амортизувальних властивостей вмісту міжхребцевого диска (пульпозного ядра і фіброзного кільця) та біомеханіки хребта, утворення кили та компресії спінального корінця. Кила великих розмірів, яка пролабує у про-світ каналу, може компресувати спінальний корінець та викликати функціональні порушення. Однак навіть грижа міжхребцевого диска значних розмірів, яка виявляється при радіологічному обстеженні, не завжди є основною причиною компресії спінального корінця і виникнення поперекового болю.

Важливо також відзначити, що при рентгенологічному або радіологічному обстеженні часто має місце кила Шморля, яка не може бути джерелом больових відчуттів, а є лише маркером дегенеративних змін міжхребцевого диска. Велику роль у патогенезі болю в нижньому відділі спини відіграє м'язовий спазм поперечно-смугастої мускулатури тулуба.

Особливості ведення пацієнтів із БС Обстеження та терапевтичні заходи

Збір анамнезу, визначення характеристик больового синдрому та психологічного стану пацієнта, виявлення рефлекторних синдромів і вогнищевої неврологічної симптоматики — запорука правильного вибору подальшої тактики ведення хворого. З метою об'єктивізації больових синдромів, виразності болю і контролю ефективності терапії застосовують загальноклінічні, клініко-неврологічні, рентгенологічні та нейровізуалізаційні дослідження, як-то спіральна комп'ютерна, магнітно-резонансна томографія. Клініко-неврологічну оцінку проводять з використанням таких інструментів, як візуально-аналогова шкала, вербальний аналіз, шкала Освестрі, анкета Роланда — Морріса, опитувальники болю Мак-Гілла, DN-4, PainDetect тощо.

Лікування пацієнтів із БНДС потребує особливо ретельного та індивідуального підходу. Слід зауважити, що на сьогодні продовжується дискусія навколо стратегій терапії та їхньої доказової бази. З огляду на багатокомпонентність больового синдрому та варіантів перебігу захворювання, лікування має бути комплексним і включати як медикаментозні, так і немедикаментозні методи.

У рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2016) й Американської колегії лікарів (ACP, 2017) із ведення хворих на БНДС зазначається, що фізичні вправи (розтягування, силові/еробні навантаження, йога, гімнастика) показані всім пацієнтам із БНДС як головний компонент немедикаментозного лікування. Мануальна терапія і психологічні методи слід застосовувати лише як доповнення до фізичних вправ. Акупунктура й електротерапія не рекомендовані. Формування правильного рухового стереотипу, обмеження навантаження в гострий період, використання тимчасової іммобілізації, підтримання емоційного фону пацієнта, адекватна лікувальна гімнастика перешкоджають хронізації больового синдрому і сприяють швидкому одужанню.

Насамперед необхідно вживати заходів щодо зменшення або усунення больового синдрому. Під час вибору фармакотерапії потрібно враховувати вік пацієнта, наявність супутньої патології та її медикаментозну корекцію, ефективність і безпеку, побічні ефекти, вартість лікарського засобу.

Медикаментозна терапія

Рациональна фармакотерапія пацієнтів як із гострим, так і хронічним БНДС включає призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), міорелаксантів, антидепресантів, препаратів, які впливають на регенерацію нервів, а також терапію супутніх захворювань, що можуть спричиняти погіршення стану.

НПЗП є однією з найуспішніших груп, які найбільш широко застосовують за наявності БС, зокрема у нижній ділянці. Це зумовлено ефективністю та клінічною значимістю цих лікарських засобів. У зв'язку з універсальністю і поширеністю запального процесу, на даний час НПЗП є класом препаратів із найбільшою доказовою базою. Ця група демонструє одночасно протизапальні, анальгетичні та жарознижувальні властивості.

Застосування НПЗП відіграє фундаментальну роль у контролі запалення й усунення больового синдрому. Ці препарати гальмують синтез простагландинів (PG) через інгібування циклооксигенази (ЦОГ)-1 і ЦОГ-2 — ферментів, відповідальних за синтез PG. Запальний процес активується різними антигенними стимулами: вірусами, бактеріями, паразитами, ендотоксинами, автоантигенами та ін. У результаті взаємодії вищеписаних агентів з макрофагами відбувається підвищення синтезу прозапальних цитокінів, як-то ФНП, інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6 тощо і тромбоцитоактивувального фактора (ТАФ), що у мембранних фосфоліпідах (остеобластів ендотеліальних клітин, хондроцитів, синовіоцитів, ниркових мезангіальних клітин та ін.) призводить до активації фосфоліпази А2. Це супроводжується викидом лізосомальних ферментів, ТАФ, метаболітів арахідонової кислоти (тромбоксанів, лейкотрієнів, лізофосфатидів, супероксидних радикалів кисню), що й визначає виразність запального процесу.

У клінічній практиці добре зарекомендував себе і широко застосовується для усунення больового синдрому представник класу НПЗП лорноксикам (Ксефокам). Препарат відноситься до класу оксикамів, а його фармакологічні ефекти, зокрема протибольовий, зумовлені насамперед збалансованим інгібуванням ЦОГ обох типів. Разом із тим Ксефокам має низку інших властивостей: пригнічує надмірне утворення активованими лейкоцитами вільних радикалів (їхній надлишок спостерігається в зоні запалення, зокрема асептичного), стимулює синтез ендогенних ендорфінів, інгібує утворення ІЛ-6 і синтез індуцибельного оксиду азоту. Важливою властивістю препарату є його мінімальна шкідлива дія на хрящову тканину навіть при тривалому курсі лікування.

Після перорального застосування Ксефокам практично повністю всмоктується із шлунково-кишкового тракту, його максимальна концентрація у плазмі крові спостерігається в середньому через 90 хв. При використанні таблетованої форми препарату Ксефокам рапід цей період становить 30 хв. Якщо лікарський засіб вводити в організм парентерально, максимальна концентрація досягається вже через 20 хв. Біодоступність лорноксикаму складає 90-100%, препарат на 99% зв'язується з альбуміновою фракцією білків крові, що не залежить від його концентрації.

Накопичено значний клінічний досвід використання Ксефокаму як ефективного лікарського засобу, що здатний швидко усувати больовий синдром різного походження. Інтерес представляє можливість його застосування короткими курсами для усунення болю після оперативного втручання. Масштабне дослідження, присвячене вивченню даної проблеми, включало більш ніж 4 тис. хворих, з яких 1838 отримували лорноксикам як знеболювальний засіб, а 1914 — інші анальгетики у монотерапії або в різних комбінаціях. За виразністю протибольового ефекту лорноксикам не поступався іншим препаратам, включно з анальгетиками або НПЗП у вигляді монотерапії або їхнім комбінаціям. Частота небажаних ефектів виявилася нижчою у групі Ксефокаму, хоча відмінності не були достовірними.

Матеріали окремих контрольованих досліджень та їхній аналіз свідчать про зіставну ефективність, але вищу безпеку лорноксикаму щодо ураження шлунково-кишкового тракту порівняно з диклофенаком, піроксикамом і напроксеном, зокрема у групах ризику. Більшість побічних реакцій мали легкий або помірний ступінь виразності. Слід зазначити, що достатня протибольова ефективність та хороша переносимість препарату забезпечують високу задоволеність пацієнтів рівнем знеболення.

Згідно з метааналізом результатів 12 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень із використанням лорноксикаму при гострому болю (n=2321) показано, що відносно невисокі (терапевтичні) дози лорноксикаму мають ефективність, зіставну з високими дозами кеторолаку/ібупрофену та середніми — морфіну, а також демонструють значну знеболювальну дію порівняно з напроксеном та низькими дозами ібупрофену й ацетилсаліцилової кислоти. Висока біодоступність (90-100%) і короткий період напіввиведення препарату зменшують ймовірність розвитку побічних ефектів та покращують співвідношення користі й ризику.

Препарати групи оксикамів, зокрема Ксефокам, є ефективними та безпечними медикаментозними засобами порівняно з іншими НПЗП. За клінічної ефективності вони не поступаються диклофенаку, піроксикаму, напроксену, а за гастроінтестинальною переносимістю і безпекою співвідносяться з целекоксибом і парекоксибом. До того ж існує широка лінійка форм випуску ліків і дозувань, що дозволяє підібрати індивідуальну схему терапії.

У більшості сучасних клінічних рекомендацій щодо БНДС представлені м'язові релаксанти (міорелаксанти), які слід застосовувати тоді, коли прості (парацетамол), комбіновані й опіоїдні анальгетики або НПЗП не забезпечують достатнього знеболення. Незважаючи на широке використання міорелаксантів при БНДС, інформації стосовно їхніх клінічних переваг бракує.

Закінчення на наст. стор.

Позбався болю, ПОРИНЬ У ЖИТТЯ



НЕОГАБІН ПРЕГАБАЛІН

- Доведена ефективність при нейропатичному болю, фіброміалгії та генералізованому тривожному розладі ¹⁻⁶
- Доведена біоеквівалентність оригінальному прегабаліну ⁷
- Один з найдоступніших за ціною прегабалінів в Україні ⁸

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату НЕОГАБІН 75, 150. Діюча речовина, Прегабалін. Лікарська форма, Капсули по 75 мг або по 150 мг. Фармакотерапевтична група, Протипілетичні засоби. Фармакологічні властивості, Прегабалін зв'язується з допоміжною субдинією (альфа 2-дельта-блок) потенціалозалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі. Показання, Невропатичний біль, Епілепсія, Генералізований тривожний розлад, Фіброміалгія, Протипоказання, Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої із допоміжних речовин. Побічні реакції, Запаморочення і сонливість, посилення апетиту, сплутаність свідомості, дезорієнтація, дратівливість, ейфоричні настрої, зниження лібдо, безсоння, атаксія, порушення координації, порушення рівноваги, розлади уваги, погіршення пам'яті, тремор, дизартрія, парестезія, седация, в'ялість, головний біль, летаргія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертиго, блювання, запор, сухість у роті, метеоризм, гастроентерит, еректильна дисфункція, імпотенція, периферичний набряк, набряк, порушення ходи, відчуття сп'яніння, втома, збільшення маси тіла тощо. Категорія відпуску, За рецептом. Р.П. МОЗ України: № UA/13702/01/01, №UA/13702/01/02; Наказ МОЗ України від 17.05.2019 №1134, Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, ТОВ «Фарма Старт» та ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» входять до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції 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, симпозиумах з медичної тематики.

1. Amez J.C. et al. BMC Neurology 2008; 8:33. 2. Dworkin R.H. et al. Neurology 2003; 60: 1274-83. 3. Crofford L.J. et al. Pain 2008; 136(3):419-31. 4. Arnold L.M. et al. J Pain. 2008 Sep; 9(9):792-805. 5. Rickels K. et al. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep; 62(9):1022-30. 6. Baldwin D.S. et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:883-92. 7. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів. Код дослідження: PRG-FS. Заключий звіт, 2014, стор. 8, 8. Тижневик «Аттек», www.attek.ua.

UA-NEOG-PIM-032019-021

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

acino
Швейцарські стандарти якості

Нервові клітини НЕ ВІДНОВЛЮЮТЬСЯ?



НЕЙРІСТОН®

- Сприяє відновленню пошкоджених нервових волокон¹⁻⁵
- Сприяє зменшенню симптомів нейропатії¹⁻⁴
- Сприяє зниженню потреби у застосуванні анальгетиків¹⁻³

UA-NEIR-PIM-062020-002

Листок-вкладиш до харчового продукту для спеціальних медичних цілей «Нейрістон». Не є лікарським засобом. Додаток № 2 до звіту № 3/8-A-424-19-6723E від 12.03.2019. Не слід застосовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Має застереження до застосування. Зберігати у місцях, недоступних для дітей. Інформація надана скорочено. Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом листка-вкладиша. Виробник: Троммсдорф ГмбХ, Німеччина.

1. Eduard Reynolds. Vitamin B12, folic acid and the nervous system. Review. Lancet Neural. 2006.5-349-60. p. 949-960. 2. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies / Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. // Pain Manag. - 2014. - V. 4, N. 3. - P. 191-196. 3. Rückert U., Hedding-Eckerich M., Lärm G. Uridine monophosphate after nucleotomy: Investigation of pain reduction and quality of life. 4. Deutscher Wirbelsäulen-kongress. Jahrestagung der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft. 10. - 12. Dezember 2009, München // Eur. Spine J. - 2009. - V. 18. - P. 1713 = 1826. 5. Функціональні властивості харчового продукту для спеціальних медичних цілей «НЕЙРІСТОН».

acino
Швейцарські стандарти якості

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | Бухарів В. Павла, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Початок на стор. 27

Тим часом переконливо доведено, що міорелаксанти характеризуються значним знеболювальним ефектом при короткостроковій терапії гострого БНДС.

Залежно від механізму дії міорелаксанти можна поділити на дві групи:

- діють на спастичність шляхом впливу на верхні мотонейрони (центрально діючі міорелаксанти);
- впливають на м'язовий тонус шляхом дії на периферичні м'язово-скелетні елементи (периферичні діючі міорелаксанти).

Ефективність міорелаксантів при неспецифічному м'язово-скелетному болю було підтверджено у кокрівському огляді. Так, м'язові релаксанти небензодіазепінового ряду, до яких належить Міорікс (циклобензаприн), зменшували виразність болю після 2-4 днів застосування. Загальноприйнятою практикою є призначення цих препаратів короткими курсами для запобігання тривалому пригніченню ЦНС та ризику поєднання з алкоголем, антидепресантами й іншими седативними засобами.

Міорікс (циклобензаприн) — м'язовий релаксант, показаний для усунення м'язового спазму, що супроводжується гострими больовими відчуттями з боку опорно-рухового апарату, як доповнення до НПЗП, режиму обмеженої фізичної активності та лікувальної фізкультури. Завдяки дії переважно на рівні стовбура головного мозку, препарат усуває локальний спазм скелетних м'язів, не впливаючи на їхню функцію. Ефект циклобензаприну проявляється усуненням м'язових спазмів та пов'язаних із ними ознак і симптомів, а саме болю, підвищеної чутливості й обмеження руху.

За тривалого персистуючого перебігу вертеброгенні больові синдроми можуть набувати рис НБ, що передбачає додавання до протибольової терапії антидепресантів і антиконвульсантів.

Відомо, що розвиток невропатичного компонента больового синдрому пов'язаний із сегментарною демієлінізацією корінцевого апарату, яка призводить до порушення збалансованості проведення потоків імпульсів по швидко- і повільнопровідних чутливих волокнах, впливаючи на систему контролю «воріт» болю. Дане положення зумовлює необхідність включення до схем лікування БС препаратів, що діють на регенерацію ушкоджених нервів та усунення БНДС, таких як біль, печіння, парестезії. Досить активно в лікарській практиці з цією метою використовують групу так званих нуклеотидів.

Спочатку були розроблені препарати, які містили комбінацію двох нуклеотидів: уридину і цитидину. Однак дослідження за участю добровольців показали, що весь цитидин дезамінується в кишечнику і печінці до уридину таким чином, що у плазмі крові істотно визначається лише уридин. З огляду на це було розроблено Нейрістон, до складу якого включено лише уридиновий нуклеотид (уридинмонофосфат) у підвищеній дозі 50 мг та додано вітамін B₁₂ у вигляді 3 мкг ціанокобаламіну та 400 мкг фолієвої кислоти для посилення протибольової дії. Він має високий профіль безпеки і хороший регенеративний потенціал.

Метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень показав, що використання полінуклеотидних комплексів збільшує площу поверхні мієліну і товщину аксона, стійко покращує швидкість проведення імпульсу по нервовому волокну, а також сприяє скороченню виразності больового синдрому в осіб із люмбалгією. Таким чином, використання нуклеотидів дозволяє відновити структуру спінальних корінців, що сприяє збалансованості проходження по них аферентних потоків імпульсів різної модальності та закриттю «воріт» для потоку больової імпульсації. Всі активні речовини Нейрістону підсилюють регенерацію пошкоджених нервових закінчень, мають анальгетичну дію.

Серед медикаментозних засобів для симптоматичного лікування НБ використовують трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, габапентиніди. Застосування подібних препаратів, незважаючи на їхній позитивний ефект із погляду усунення симптомів

поліневропатії (болю, печіння, парестезій тощо), на жаль, не розв'язує проблему в довгостроковій перспективі, адже дані ліки не володіють патогенетичною дією, тобто не впливають на регенерацію нервів.

Відповідно до сучасних настанов, основна роль у веденні таких пацієнтів належить фармакотерапії. Наявність невропатичного компонента в осіб із хронічним БНДС значно ускладнює лікування, оскільки більшість стандартних анальгетиків неефективні в цьому випадку. У межах першої лінії терапії НБ застосовують Неогабін (прегабалін) — високоафінний ліганд $\alpha_2\delta$ -субодиниць вольтажзалежних кальцієвих каналів у ЦНС. Препарат був офіційно схвалений для лікування НБ на підставі результатів клінічних досліджень, які продемонстрували його ефективність у пацієнтів із різними захворюваннями, що супроводжувалися невропатичним компонентом.

Високу анальгетичну активність за наявності невропатичного компонента при БНДС показав також антидепресант подвійної дії — селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну дулоксетин. Його знеболювальний ефект можна порівняти з таким у трициклічних антидепресантів, при цьому спектр побічних реакцій дулоксетину значно менший за рахунок відсутності в нього антихолінергічної дії.

При виборі симптоматичного засобу для терапії НБ слід враховувати супутній психічний фон пацієнта. Так, за наявності супутнього тривожного розладу перевагу можна надати прегабаліну, а депресивних розладів — дулоксетину. Згідно з даними дослідження COMBO-DN study, комбінована терапія із застосуванням прегабаліну та дулоксетину в середніх дозах може бути альтернативою монотерапії високими дозуваннями кожної з молекул.

Висновки

Особливості ведення хворих на БС залежать від тривалості больового синдрому. Клінічна практика настанова з неінвазивного лікування АСР (2017) гострого, підгострого і хронічного БНДС містить такі рекомендації. У гострому та підгострому періодах БНДС пацієнтам слід призначати нефармакологічні методи — поверхневе прогрівання (докази середньої якості), масаж, акупунктуру або мануальну терапію (докази низької якості), адже більшість пацієнтів із часом одужують незалежно від лікування. Якщо виникає потреба у медикаментозному лікуванні, препаратами першої лінії є НПЗП і центральні міорелаксанти (докази середньої якості) (*сильна рекомендація*).

В осіб із хронічним БНДС лікування слід починати також із нефармакологічних методів — фізичних навантажень, мультидисциплінарної реабілітації, акупунктури, технік зменшення стресу (докази середньої якості), йоги, вправ на руховий контроль, прогресивної релаксації, електроміографії зі зворотним зв'язком, низькорівневої лазеротерапії, когнітивно-поведінкової або мануальної терапії (докази низької якості) (*сильна рекомендація*).

У пацієнтів із хронічним БНДС, у котрих не отримано адекватної відповіді на нефармакологічну терапію, показане застосування НПЗП, міорелаксантів, антиконвульсантів та антидепресантів.

Таким чином, лікування хворих на БНДС має бути комплексним, впливати на основні етіологічні чинники, патофізіологічні механізми їхнього розвитку, враховувати тривалість больового синдрому та наявність супутньої патології. Необхідне використання мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із БНДС з обов'язковим залученням до проблеми неврологів, мануальних терапевтів, психіатрів та психотерапевтів, урологів, гінекологів, проктологів, а також проведення масштабніших всебічних досліджень хворих, що ґрунтуються на відповідній доказовій базі.

Список літератури знаходиться в редакції

UA-XEFO-PIM-092020-004

Я. Лопатіна, голова Представництва фундації АнтиСНІД-США в Україні; **А.-М. Жакович**, заступник голови Європейського бюро АНФ; **Г. Каландія**, Київська міська наркологічна клінічна лікарня «Соціотерапія»; **А. Момотюк**, директор із моніторингу та оцінки Представництва фундації АнтиСНІД-США в Україні; **О. Надута-Скринник**, к. мед. н., координатор з адвокації та маркетингу Представництва фундації АнтиСНІД-США в Україні

Діагностика депресії як важлива частина комплексної людино-орієнтованої допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам в Україні

Україна є лідером у Європі за масштабами поширення ВІЛ-інфекції. Згідно з оцінками експертів Об'єднаної програми ООН з ВІЛ/СНІД (UNAIDS), в Україні живе близько 240 тис. ВІЛ-інфікованих осіб. У таких хворих спостерігається вищий ризик розвитку психічних розладів, водночас ті, хто страждають на психічні захворювання, мають більшу вірогідність інфікування ВІЛ. Депресія є одним із найчастіших супутніх станів серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів. За наявними даними, поширеність депресії серед осіб, які живуть із ВІЛ, становить від 20 до 40%. У людини з легкою формою депресії з'являються певні труднощі у виконанні звичайних справ, але це майже не впливає на загальний результат і функціонування. За тяжкої форми пацієнт неспроможний виконувати навіть щоденну домашню роботу.

Антиретровірусна терапія (АРТ) в Україні є обов'язковим складником комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим із 2002 р., оскільки дієва АРТ сприяє суттєвому зниженню захворюваності та смертності, пов'язаних із ВІЛ-інфекцією. Доведено, що для ефективності АРТ важливі регулярність та безперервність лікування, так звана прихильність пацієнта (комплаєнс). В осіб із ВІЛ та депресією частіше відзначається низька ефективність АРТ [9]. Депресію пов'язують із такими чинниками, як [10-15]:

- недостатня прихильність до АРТ;
- пропускання візитів до лікаря;
- прискорення клінічного прогресування ВІЛ-інфекції;
- вищі показники смертності.

Послуги для людей, які живуть із ВІЛ, часто не включають діагностику проблем психічного здоров'я. Водночас пацієнти нерідко не розкривають свого психологічного стану фахівцям охорони здоров'я через страх бути стигматизованими. Медпрацівники часто не вміють виявляти психологічні проблеми, але навіть коли вони це роблять, то часто не вживають необхідних заходів для подальшої оцінки, допомоги і перенаправлення хворих [16].

У зв'язку з високою поширеністю депресії серед осіб, які живуть із ВІЛ, Європейське клінічне товариство

СНІДу (EACS) розробило рекомендації щодо скринінгового обстеження на депресію всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів із метою своєчасного виявлення та подальшого лікування. Нині у розпорядженні клініцистів є ціла низка валідованих скринінгових опитувальників для виявлення депресії [17-20].

Не діагностована вчасно депресія у ВІЛ-позитивної людини без призначення відповідної терапії погіршує процес лікування ВІЛ. Дослідження щодо поширення депресії серед ВІЛ-інфікованих осіб в Україні не проводилися.

Було виконане дослідження, мета якого — з'ясувати поширеність депресії серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів та оцінити ефективність АРТ в осіб, які отримували супутнє лікування із приводу психічних розладів.

Матеріали й методи дослідження
Скринінг пацієнтів та оцінка лікування

Для реалізації поставленої мети було обстежено 976 ВІЛ-позитивних пацієнтів, що перебували під медичним наглядом у Центрах СНІДу восьми регіонів України (Київська, Луганська області, м. Одеса, м. Херсон, м. Харків, м. Кропивницький, м. Маріуполь, м. Боярка)

протягом травня 2018 — серпня 2019 рр. Аналіз даних скринінгу на депресію та тривогу проводили з використанням госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). Анкети пацієнти заповнювали самостійно після попереднього інструктажу.

Шкала складалася з 14 тверджень, розділених на дві підшкали: тривоги й депресії. Кожному твердженню відповідали чотири варіанти відповідей. Результат оцінював лікар шляхом підрахунку суми балів за кожною підшколою, який відповідав одному з трьох варіантів:

- норма (відсутність ознак тривоги та/або депресії);
- субклінічно виражена тривога та/або депресія;
- клінічно виражена тривога та/або депресія.

За умови виявлення субклінічної або клінічно вираженої тривоги/депресії згідно з результатами скринінгу пацієнтів направляли до лікаря-психіатра з метою подальшого обстеження, встановлення діагнозу та, за потреби, призначення лікування. Отримані дані фіксували у медичній документації.

Ефективність АРТ аналізували шляхом оцінки рівня вірусного навантаження (ВН) ВІЛ через 12 місяців від початку АРТ та лікування психічних розладів у 31 АРТ-наївних ВІЛ-інфікованих пацієнтів із коморбідним депресивним розладом. Вірусологічною ефективністю АРТ вважалася здатність досягти зменшення ВН ВІЛ до невизначуваного рівня (<1000 копій/мл) через шість місяців від початку АРТ.

Статистичний аналіз

Для статистичної обробки результатів використовували параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики за допомогою програми Statistica. Залежно від завдання дослідження та типу даних, були застосовані такі статистичні методи, як одновимірний/двовимірний розподіл, або крос-табуляція; регресійний аналіз (логістична регресія). Для пояснення закономірностей змін параметрів та доведення їхньої зв'язаності застосовували кореляційний аналіз. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Характеристики учасників дослідження та отримані результати відображені у таблиці. Проведене обстеження показало, що серед 976 пацієнтів у 355 (36,37%) було встановлено діагноз «депресія», яку достовірно частіше виявляли у жінок — 220 (61,97%), ніж у чоловіків — 135 (38,03%); $p < 0,0001$.

Третина обстежених хворих ($n = 297$; 30,43%) мали виразний імунodefіцит (CD-4-лімфоцити < 200 клітин/мкл), що свідчить про пізній початок АРТ. Переважна більшість обстежених ($n = 798$; 82,61%) отримували АРТ, у них було продемонстровано ефективність лікування (вірусологічну відповідь).

Серед 355 хворих на депресію 86 (24,23%) не розпочали лікування із приводу психічного здоров'я. Вірусологічна ефективність АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із коморбідним депресивним розладом становила 64,5%; у 20 осіб із 31 вдалося досягти невизначуваного рівня ВН ВІЛ через 12 місяців від початку лікування.

Невизначуваний показник ВН вказує на високу прихильність до АРТ та поліпшує прогноз лікування ВІЛ-інфекції. Отримані дані свідчать про позитивний вплив на ефективність терапії ВІЛ запровадження інтегрованої медичної допомоги, орієнтованої на потреби людей, які живуть із ВІЛ.

Висновки

У межах проведеного дослідження у третини ВІЛ-інфікованих хворих, переважно жіночої статі, при поглибленому обстеженні було діагностовано депресію. Застосування комплексного інтегрованого людино-орієнтованого підходу, частиною якого є виявлення та терапія депресії, сприяє підвищенню ефективності лікування ВІЛ-інфекції.

Список літератури знаходиться в редакції

Таблиця. Показники поширеності розладів психічного здоров'я у досліджуваній популяції					
Характеристики обстежених, n=976			Діагностовано депресію загалом, n=355 (36,37%)		
	к-ть (*СЗ)	частка, % (**СВ)	діагностована депресія, к-ть	діагностована депресія, %	p (критерій χ^2)
Депресія					
Немає депресії	334	34,22			
Депресія	355	36,37			
Інший психічний розлад	287	29,41			
Гендерна належність					
Жінки	448	45,9	220	61,97	<0,0001
Чоловіки	528	54,1	135	38,03	
Вік за групами (n=976)	41*	8,01**			0,6487
18-24 років	14	1,43	5	1,41	
25-34 роки	188	19,26	72	20,28	
35-50 років	657	67,32	232	65,35	
50+ років	117	11,99	46	12,96	
CD4-клітини, к-ть в 1 мл крові	67308,79*	3828117,78**			<0,0001
≤200	297	30,43	93	26,20	
200-350	164	16,8	68	19,15	
>350	386	39,55	167	47,04	
Не визначено	129	13,22	27	7,61	
Вірусне навантаження, копій/мл	93294,21*	529498,07**			0,0125
<1000	791	81,05	281	79,15	
≥1,000	185	18,95	74	20,85	
АРТ-статус					
Отримує АРТ	798	82,61	319	90,37	<0,0001
Не отримує АРТ	168	17,39	34	9,63	
Доступність послуг із лікування психічних розладів					
Так	554	56,76	269	75,77	<0,0001
Ні	422	43,24	86	24,23	
Примітки: СЗ – середнє значення, СВ – стандартне відхилення.					

Примітки: СЗ — середнє значення, СВ — стандартне відхилення.

1 РАЗ НА МІСЯЦЬ

суспензія для ін'єкцій
пролонгованої дії



КСЕПЛІОН®
паліперидону пальмітат

Від досягнень науки до здоров'я пацієнтів



CP-111245

Коротка інструкція для медичного застосування препарату КСЕПЛІОН® (XEPLION®)

Склад: діюча речовина: paliperidone palmitate; 1 мл суспензії містить паліперидону пальмітату у кількості, що відповідає 100 мг паліперидону. **Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X13. **Показання.** Підтримуюча терапія симптомів шизофренії у дорослих, стан яких стабілізовано паліперидоном або рисперидоном. У окремих випадках дорослим пацієнтам з шизофренією, які раніше ефективно лікувалися паліперидоном або рисперидоном, Ксепліон® можна застосовувати без попередньої стабілізації пероральними препаратами даної групи, якщо психотичні симптоми хворого варіюють від легкого до помірного ступеня і якщо показано лікування ін'єкційними лікарськими формами пролонгованої дії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, або до рисперидону. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована початкова доза Ксепліону® становить 150 мг у перший день лікування та 100 мг через 1 тиждень (восьмий день лікування). З метою швидкого досягнення терапевтичної концентрації обидві ін'єкції слід вводити в дельтоподібний м'яз. Третю дозу слід вводити через місяць після другої початкової дози. Рекомендована щомісячна підтримуюча доза — 75 мг; залежно від індивідуальної переносимості та/або ефективності дозу можна збільшити або зменшити в діапазоні 25–150 мг. Пацієнтам, які мають надлишкову масу тіла або ожиріння, може бути потрібне підвищення дози. Після другої початкової дози наступні підтримуючі ін'єкції можна вводити в дельтоподібний або сідничний м'яз. Підтримуючу дозу можна коригувати щомісячно. Ксепліон® призначений тільки для внутрішньом'язового застосування. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Діти.** Безпека та ефективність застосування Ксепліону® дітям не встановлені. Немає доступних даних. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями під час клінічних досліджень були безсоння, головний біль, тривожність, інфекції верхніх дихальних шляхів, реакції у місці ін'єкції, паркінсонізм, збільшення маси тіла, акатизія, ажитація, седація/сонливість, нудота, запор, запаморочення, м'язово-скелетний біль, тахікардія, тремор, біль у животі, блювання, діарея, слабкість та дистонія. З них акатизія та седація/сонливість виявилися дозозалежними побічними реакціями. Стосовно повного профілю безпеки препарату — див. інструкцію для медичного застосування. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13547/01/01 26.04.2019 року з безстроковим терміном дії.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України від 26.04.2019 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:

04070, м. Київ, вул. Спаська, 30. Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Продукція, про яку згадується в даному документі, може не бути зареєстрованою в усіх країнах. Інформація для медичного застосування може змінюватися в залежності від країни. Фахівці системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції по застосуванню, затвердженої і діє на території відповідної країни. Матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна». Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я, для поширення на медичних, наукових та освітніх заходах.

Аналіз переведення пацієнтів із шизофренією з пероральної форми рисперидону або паліперидону на паліперидону пальмітат у реальних клінічних умовах

Шизофренія – ремітивний та рецидивний психічний розлад, пов’язаний зі значними порушеннями психічного й соціального функціонування, повторюваними епізодами загострення психотичних симптомів та широким спектром супутніх захворювань. Діапазон доступних методів терапії шизофренії за останні кілька десятиліть розширився після появи на фармринку пероральних атипичних антипсихотиків (ААП), які стали стандартом лікування завдяки різноманітній фармакологічній дії та добрій переносимості. Однак недотримання режиму терапії антипсихотиками лишається нагальною проблемою. Зниження частоти приймання антипсихотиків за допомогою ін’єкційних форм тривалої дії (LAI), як-от паліперидону пальмітат (PP1M) один раз на місяць, може поліпшити комплаєнс та клінічні наслідки у хворих на шизофренію. С. Patel et al. провели дослідження, в якому порівнювали результати, пов’язані з коморбідними станами, прихильністю до терапії, використанням ресурсів охорони здоров’я (HRU), медичними витратами до й після переходу на PP1M у пацієнтів, які раніше приймали пероральні форми рисперидону/паліперидону. Отримані результати опубліковані у виданні Drugs – Real World Outcomes (2020; 7: 19-29).

Недостатній комплаєнс серед пацієнтів із шизофренією заважає успішному лікуванню, може асоціюватися з поганими клінічними наслідками, високим ризиком рецидивів і повторної госпіталізації, а також збільшенням HRU та медичних витрат (MacEwan et al., 2016; Dilla et al., 2013). Терапевтичні стратегії, які оптимізують дотримання режиму застосування антипсихотиків та мінімізують ризик загострень, здатні підвищити ефективність лікування, поліпшити загальні клінічні результати та зменшити витрати на медичні послуги (Liu, 2014). Використання препаратів LAI пов’язане з поліпшенням прихильності до терапії та значно нижчою частотою рецидивів і госпіталізацій у хворих на шизофренію (Park et al., 2018; Pilon et al., 2017).

PP1M – антипсихотик LAI, затверджений для застосування в межах підтримувальної терапії та лікування шизофренії в липні 2009 р., шизоафективного розладу – в листопаді 2014 р. Відповідно до рекомендацій, перед початком терапії PP1M необхідно спершу проаналізувати переносимість пероральної форми рисперидону або паліперидону в пацієнтів, які раніше не отримували дані препарати (Emsley, Kilian, 2018; Nussbaum, Stroup, 2012).

На сьогодні питання, чи сприяє перехід пацієнтів з пероральних ААП, як-от рисперидон або паліперидон, на PP1M кращим клінічним та економічним результатам, потребує детальнішого вивчення. Метою дослідження С. Patel et al. (2020) був аналіз наслідків, пов’язаних із соматичними та психічними коморбідностями, дотриманням режиму лікування, HRU й витратами до та після переходу на PP1M серед осіб із шизофренією, які раніше отримували рисперидон або паліперидон у пероральній формі.

Матеріали й методи дослідження Критерії включення та оцінювані показники

У ретроспективне когортне дослідження були включені 427 американських пацієнтів, яких перевели на PP1M із перорального рисперидону/паліперидону. Середній вік учасників становив 41,1 року (37,9% – жінки). Автори проаналізували запити на виплати за медичним страхуванням з січня 2012 по липень 2018 рр. у базі даних IQVIA PharMetrics Plus. Індексною вважалася дата

першого запиту на виплати при лікуванні PP1M. У дослідження були включені пацієнти, які отримували терапію пероральним рисперидоном чи паліперидоном упродовж ≥ 30 днів до індексної дати та за 60 днів подали перший запит на виплату щодо PP1M. Окрім того, учасники мали вік ≥ 18 років, встановлений діагноз шизофренії, ≥ 2 повідомлення про коморбідні стани, зокрема ≥ 1 впродовж двох років до індексної дати та ≥ 1 запит на виплату щодо PP1M протягом періоду безперервного страхування, а також право на нього протягом ≥ 6 місяців до й після індексної дати. Для оцінки були визначені базові періоди тривалістю шість місяців до та після переходу на PP1M. До того ж при аналізі підгрупи хворих із ≥ 1 госпіталізацією з будь-яких причин вони повинні були перебувати у стаціонарі ≥ 1 раз упродовж базового періоду.

До та після переходу на PP1M у пацієнтів порівнювали такі параметри:

- результати, пов’язані з супутніми соматичними та психічними хворобами, на основі алгоритму Елікстаузера й Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів, 5-те видання (DSM-V) (Elixhauser et al., 2018; APA, 2013);
- прихильність до антипсихотиків відповідно до підрахунку реалізованих за досліджуваний період рецептів (PDC) та частки пацієнтів із $PDC \geq 80\%$;
- HRU за будь-яких причин на одного хворого на місяць (PPPM), які включали частку пацієнтів з ≥ 1 амбулаторним візитом, ≥ 1 потраплянням до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) або ≥ 1 госпіталізацією від кількості зазначених звернень;
- загальні PPPM (медичні та фармацевтичні витрати).

Статистичний аналіз

Демографічні та клінічні характеристики підсумовували за методом описової статистики. Для безперервних змінних використовували середні, медіани та стандартні відхилення (СВ), для категоріальних – кількість та відсотки. Результати, пов’язані з соматичними та психічними коморбідностями, комплаєнсом, HRU, витрати протягом 6-місячних базових періодів до та після переходу на PP1M порівнювали за допомогою моделей

узагальнених оцінювальних рівнянь, скоригованих з урахуванням повторних вимірювань. Для розрахунку відношення шансів щодо супутніх захворювань та прихильності до лікування застосовували біноміальний розподіл відносного ризику (BP) щодо HRU – розподіл Пуассона, а середньої щомісячної різниці у витратах (MMCD) – нормальний розподіл.

Результати дослідження Наслідки до та після переходу пацієнтів із перорального рисперидону/паліперидону на PP1M

Аналіз коморбідностей за Елікстаузером після переходу пацієнтів на PP1M показав, що хворі мали на 59% меншу вірогідність пред’являти ≥ 1 скаргу із приводу психозів, на 20% – гіпертонії, на 30% – депресії та на 40% – зловживання ліками. Згідно з оцінкою супутніх захворювань за DSM-V, пацієнти із розладами, пов’язаними з психоактивними речовинами та звиканням, біполярними, тривожними розладами, порушенням сну та іншими станами, що потребували особливої уваги клініцистів (як-от проблеми у сну, жорстоке поведіння тощо), мали на 27, 41, 22, 32 та 42% меншу ймовірність ≥ 1 випадку зазначених станів відповідно. Підгрупа пацієнтів із ≥ 1 госпіталізацією до переходу на PP1M рідше мали ≥ 1 скаргу щодо гіпертонії, ожиріння, депресії, зловживання препаратами, хронічного захворювання легень, розладів, пов’язаних із психоактивними речовинами та звиканням, біполярних, тривожних розладів, порушень сну тощо після зміни терапії.

Комплаєнс пацієнтів до та після зміни терапії

Після переходу на PP1M порівняно з 6-місячним періодом до нього прихильність до лікування покращилася. Середній показник PDC був вищим після зміни терапії. У підгрупі пацієнтів із ≥ 1 госпіталізацією за будь-яких причин упродовж базового періоду середнє значення PDC також було вищим після переведення з однієї лікувальної стратегії на іншу. Частка пацієнтів із $PDC \geq 80\%$ суттєво зросла з 45,0 до 68,1% після переходу на PP1M. Результати були зіставними у хворих із ≥ 1 перебуванням у стаціонарі з будь-яких причин протягом базового періоду, при цьому кількість осіб із $PDC \geq 80\%$ збільшилася з 37,9 до 61,6%.

HRU та витрати до й після переходу з перорального рисперидону/паліперидону на PP1M

Після переведення на PP1M пацієнти з меншою вірогідністю потрапляли до ВІТ або перебували у стаціонарі з будь-яких причин, ніж за попереднього лікування. Також зафіксовано порівнянню кількість амбулаторних візитів на місяць, пов’язаних із психічним здоров’ям, до та після переходу на PP1M (середня кількість відвідувань – 2,16 та 2,34 відповідно). Загальні медичні витрати за будь-яких причин лишалися однаковими до та після переходу на PP1M. Загальні фармацевтичні витрати зросли після зміни терапії, але були компенсовані зменшенням коштів на загальне медичне обслуговування. Зниження медичних витрат було переважно пов’язане зі скороченням коштів при перебуванні пацієнтів у стаціонарі та ВІТ.

Підгрупа пацієнтів із ≥ 1 госпіталізацією за будь-яких причин у базовому періоді з меншою ймовірністю потрапляла до ВІТ після переходу на PP1M, частка днів перебування у стаціонарі впродовж місяця також знизилася. До того ж хворі загалом стали витрачати менше коштів на медичні послуги з будь-яких причин, що компенсувало зростання загальних фармацевтичних витрат.

Результати витрат на PPPM до й після переходу на PP1M наведені у таблиці.

Обговорення

У дослідженні, проведеному в реальних клінічних умовах, пацієнти з шизофренією після переведення з перорального рисперидону/паліперидону на PP1M з меншою вірогідністю повідомляли про супутні захворювання. Прихильність до антипсихотичної терапії також покращилася в усіх хворих. До того ж спостерігалася менша кількість потрапляння до ВІТ, госпіталізацій та днів, проведених у стаціонарі після зміни лікування. Медичні витрати значуще скоротилися після переходу на PP1M. Зростання фармацевтичних витрат було компенсоване скороченням необхідних коштів на медичні послуги. У підгрупі пацієнтів із ≥ 1 госпіталізацією при зміні терапії виявлено зменшення звернень із ≥ 1 скагою на коморбідні соматичні чи психічні хвороби, загальних медичних витрат та поліпшення дотримання режиму терапії.

Висновки

Отже, при використанні PP1M один раз на місяць спостерігалася поліпшення клінічних наслідків і комплаєнсу в осіб із шизофренією та коморбідностями, зменшення HRU та загальних витрат на ресурси охорони здоров’я. До того ж дані С. Patel et al. (2020) узгоджуються з отриманими у попередніх дослідженнях, відповідно до яких перехід із пероральних ААП на антипсихотики LAI може допомогти поліпшити прихильність до лікування та його результати шляхом зниження частоти застосування препаратів.

Підготувала **Олена Коробка**

Таблиця. Порівняння медичних витрат за шестимісячний період до та після переходу на PP1M				
		До переходу на PP1M, середнє $\pm$ СВ (медіана)	Після переходу на PP1M, середнє $\pm$ СВ (медіана)	MMCD (95% ДІ); р
Більше витрат до переходу на PP1M Більше витрат після переходу на PP1M				
Основний аналіз				
Фармацевтичні та медичні витрати з будь-яких причин		2683 $\pm$ 3396 (1591)	2911 $\pm$ 3433 (2170)	228 (-184; 611); 0,260
Фармацевтичні		711 $\pm$ 840 (369)	1672 $\pm$ 1064 (1598)	960 (872; 1045); <0,001*
Медичні		1971 $\pm$ 3296 (551)	1239 $\pm$ 3307 (257)	-732 (-1131; -366); <0,001*
Амбулаторні візити		356 $\pm$ 664 (105)	381 $\pm$ 681 (106)	26 (-39; 97); 0,480
Перебування у ВІТ		201 $\pm$ 502 (25)	139 $\pm$ 392 (0)	-63 (-97; -31); <0,001
Стаціонарні візити		1409 $\pm$ 2975 (0)	714 $\pm$ 2983 (0)	
Інші медичні послуги**		5 $\pm$ 32 (0)	5 $\pm$ 32 (0)	0 (-1; 2); 0,868
Аналіз підгрупи пацієнтів із ≥ 1 госпіталізацією за будь-якої причини на вихідному рівні				
Фармацевтичні та медичні витрати з будь-яких причин		4756 $\pm$ 4233 (3499)	3448 $\pm$ 3982 (2310)	-1308 (-1928; -620); <0,001*
Фармацевтичні		654 $\pm$ 787 (358)	1596 $\pm$ 922 (1395)	943 (818; 1076); <0,001*
Медичні		4103 $\pm$ 4143 (2764)	1852 $\pm$ 3946 (430)	-2251 (-2883; -1518); <0,001*
Амбулаторні візити		396 $\pm$ 652 (126)	459 $\pm$ 781 (146)	63 (-56; 207); 0,316
Перебування у ВІТ		305 $\pm$ 450 (124)	171 $\pm$ 389 (0)	-133 (-187; -74); <0,001*
Стаціонарні візити		3400 $\pm$ 3823 (2277)	1218 $\pm$ 3660 (0)	-2182 (-2778; -1470); <0,001*
Інші медичні послуги**		2 $\pm$ 14 (0)	3 $\pm$ 27 (0)	2 (-0; 4); 0,100
MMCD (2018 \$ США)				
Примітки: MMCD – щомісячна різниця у витратах; * статистично значуще (р<0,05); ** включає медичне обладнання тривалого використання, стоматологічні та офтальмологічні послуги.				

Сучасні інфузійні препарати для лікування розсіяного склерозу в Україні: клінічна ефективність, безпека та економічні аспекти застосування

Розсіяний склероз (РС) – хронічне автоімунне захворювання центральної нервової системи (ЦНС). Його патогенез базується на реакції, опосередкованій автореактивними Т- та В-лімфоцитами і макрофагами, що призводить до демієлінізації та раннього ураження аксонів. У 90% випадків дана патологія розпочинається з форми, для якої характерні періодичні яскраво виражені періоди загострень та ремісій – рецидивуючо-ремітуючого РС (РРРС). У більшості пацієнтів із часом він переходить у форму вторинно-прогресуючого РС (ВПРС), яка відрізняється наростанням неврологічних симптомів із короткими періодами ремісії.

Слід зауважити, що 3-поміж осіб із РРРС окремо виділяють підгрупу, яка потребує особливої уваги. Це хворі на високоактивний РС, для якого характерні часті рецидиви з недовгим одужанням та швидке прогресування інвалідизації [28]. У решті 10% РС починається з поступового неухильного прогресування захворювання без виразних загострень та ремісій і має назву первинно-прогресуючого РС (ППРС) [19].

Кількість хворих на РС в Україні стрімко зростає. Якщо у 2016 р. на обліку перебувало близько 20 тис. пацієнтів, то, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, нині їх близько 22 тис. При цьому існує висока ймовірність недостатнього діагностування даного захворювання. Поширеність РС в Україні становить близько 60 осіб на 100 тис. населення, тоді як у Польщі – 120, Чехії – 160, Угорщині – 176 [2]. Результатами дослідження поширеності РС у США за оригінальною методологією М.Т. Wallin et al. (2019) є показник, який перевищує 300 осіб на 100 тис. населення, що, проте, потребує додаткового підтвердження [32].

РС є найпоширенішим запальним захворюванням ЦНС, що уражає молодих працездатних людей та пов'язане зі значним економічним навантаженням на пацієнтів, членів їхніх родин і систему охорони здоров'я загалом. В 2019 р. у межах заходів із реалізації бюджетної програми «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів державного характеру» за напрямом «Закупівля лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів, інших товарів та послуг» у частині «Закупівля медикаментів для лікування хворих на розсіяний склероз» наказом МОЗ України від 14.02.2019 р. № 334 внесені зміни до затверджених «Методичних рекомендацій планування та розрахунку потреби у лікарських засобах для лікування хворих на розсіяний склероз». Згідно з ними до Програми закупівель медикаментів для лікування хворих на розсіяний склероз станом на 01.01.2019 р. було включено (ампули, флакони, шприци):

- інтерферон β -1b у дозі 960 000 МО (0,3 мг);
- інтерферон β -1a у дозі 6 000 000 МО (30 мкг);
- глатирамеру ацетат по 20, 40 мг;
- метилпреднізолон у дозі 1000 мг;
- мітоксантрон у дозі 2 мг/мл по 5 мл;
- фінголімод у капсулах по 0,5 мг.

Також у Державному бюджеті України 2019 р. було передбачено збільшення коштів для забезпечення пацієнтів із РС до 120 млн грн (у 2018 р. виділено 71 млн грн).

Станом на початок 2020 р. наказом МОЗ України від 28.12.2019 р. № 2711 затверджено номенклатуру лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуються за напрямом використання бюджетних коштів у 2020 р. за бюджетними програмами: кодів програмної класифікації видатків та кредитування 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» і 2301040 «Громадське здоров'я та заходи боротьби з епідеміями». Слід зазначити, що номенклатура лікарських засобів за напрямом «Медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз» не змінилася відносно вказаної вище, а бюджетні ресурси та кількісні дані планованих закупівель будуть уточнені МОЗ України після збору регіональних заявок на закупівлю профільних медикаментів.

Незважаючи на зусилля держави щодо забезпечення фармакотерапії, результати кількісного дослідження міжнародного дослідницького агентства IFAK Institut GmbH & Co (2018) виявили, що 88% осіб із РС в Україні мають інвалідність, а у 68% відсутня можливість працювати або навчатися. Це свідчить про низький рівень охоплення належним лікуванням пацієнтів із РС у нашій країні, що спричиняє прямі втрати держави до 350 млн грн на рік.

Враховуючи виявлені економічні збитки, особливо пов'язані з періодами загострень та загальним прогресуванням

тяжкості захворювання у пацієнта, отримання належної медикаментозної терапії РС є дуже важливим [21]. Від початку ери лікування РС – застосування 1993 р. першого препарату інтерферону, арсенал препаратів значно розширився, що надає клініцистам нових можливостей для ефективної індивідуалізованої фармакотерапії цього захворювання.

Нещодавно в Україні лікарі та пацієнти отримали доступ до нових хворобомодифікуючих препаратів (ХМП), які впливають на перебіг РС, сповільнюючи прогресування різних його форм, та мають доведену високу ефективність. Так, 2017 р. компанією «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» зареєстровано препарат Окревус (окрелізумаб), 2019 р. – ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» – препарат Лемтрада (алемтузумаб). Тому порівняльний аналіз економічних аспектів застосування даних ліків у вітчизняній системі охорони здоров'я є актуальним.

Порівняння ефективності й безпеки терапії окрелізумабом та алемтузумабом

Передусім розглянемо показники ефективності та безпеки окрелізумабу та алемтузумабу, що ґрунтуються на даних клінічних досліджень, зокрема тих, на основі результатів яких були зареєстровані ці препарати.

Окрелізумаб

Окрелізумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло – глікований імуноглобулін G1, що селективно діє на CD20-позитивні В-лімфоцити через механізм комплемент- та антитілозалежної цитотоксичності. При цьому він не впливає на плазматичні чи стовбурові лімфоїдні клітини, в яких CD20 не експресується [4]. Препарат схвалений до використання при РРРС, ВПРС та ППРС: у березні 2017 р. у США, у вересні 2017 р. в Україні, у січні 2018 р. у країнах ЄС [23, 24].

Вивчення ефективності та безпеки окрелізумабу при РРРС та ВПРС проводили на основі OPERA I й OPERA II – рандомізованих подвійних засліплених клінічних досліджень III фази з однаковим дизайном, подвійною імітацією та використанням препарату порівняння інтерферону β -1a – стандартного лікування першої лінії. Випробування тривали два роки та включали 827 пацієнтів, яким внутрішньовенно вводили окрелізумаб у дозі 600 мг кожні шість місяців і плацебо підшкірно тричі на тиждень, а також 829 хворих, яким вводили інтерферон β -1a по 44 мкг підшкірно три рази на тиждень і внутрішньовенно плацебо кожні 24 тижні.

При цьому в дослідженнях рецидивну форму РС було визначено як РРРС та ВПРС із рецидивами [22]. Також слід акцентувати увагу на тому, що до обох випробувань були включені як хворі, що отримували попередню фармакотерапію препаратами специфічної дії (пацієнти з досвідом лікування), так і ті, хто такої терапії не застосовував («наївні» пацієнти) [13].

На 96-му тижні оцінювали первинну кінцеву точку – середньорічну частоту рецидивів та вторинні – швидкість наростання інвалідизації, визначену за розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації (EDSS), та динаміку показників магнітно-резонансної томографії (МРТ). Зафіксовано:

- майже дворазове зниження середньорічного показника рецидивів у групі окрелізумабу: у дослідженні OPERA I – 0,155; OPERA II – 0,156 (група інтерферону β -1a – 0,290 та 0,292 відповідно);
- суттєве зниження ризику прогресування інвалідизації за EDSS у пацієнтів, що лікувалися окрелізумабом (6,9%), порівняно з тими, яким вводили інтерферон β -1a (10,5%);
- загальна кількість вогнищ на T1-зображеннях, що накопичують контрастну речовину, була на 94% (OPERA I) і 95% (OPERA II) нижча у групі окрелізумабу.



А.І. Бойко

Також проводили оцінку досягнення статусу «без ознак захворювання» (NEDA), при якому фактично немає клінічних і нейровізуалізаційних ознак активності та прогресування хвороби, як-то загострення, наростання інвалідизації, показники МРТ. В обох дослідженнях OPERA I та OPERA II у групі окрелізумабу статусу NEDA досягли 48% пацієнтів, інтерферону β -1a – 29 та 25% відповідно [13].

Алемтузумаб

Алемтузумаб – рекомбінантне гуманізоване IgG1-к-моноклональне антитіло до поверхневого клітинного глікопротеїну кластера диференціації CD52. У людини CD52 експресується на Т- і В-лімфоцитах, у нижчих концентраціях – на природних клітинах-кілерах, моноцитах і макрофагах. Зв'язування алемтузумабу з лімфоцитарним CD52 приводить до руйнування Т- і В-лімфоцитів. Після курсу терапії починається процес репопуляції лімфоцитів, який для В-лімфоцитів триває шість, а для Т-лімфоцитів – до 12 місяців. При цьому змінюються число, відсотковий вміст і властивості лімфоцитів зі зменшенням інтенсивності Т-клітинної відповіді та запальних реакцій.

Алемтузумаб схвалений для використання при РРРС у вересні 2013 р. у країнах ЄС, в листопаді 2014 р. – у США, у квітні 2019 р. – в Україні [3, 16, 17]. Передусім препарат було вивчено у невеликій когорті пацієнтів із РРРС, ВПРС, ППРС та отримано достовірні ознаки зменшення активності захворювання з одночасним виявленням прогресування неврологічного дефіциту в більшості осіб із ВПРС та ППРС, тому до наступних досліджень залучали лише хворих на РРРС.

Спосіб застосування алемтузумабу є унікальним для препаратів, що призначають для лікування РС:

- перший курс – внутрішньовенне введення 12 мг/добу впродовж п'ятих послідовних днів;
- другий курс – 12 мг/добу протягом трьох послідовних днів, які вводять через 12 місяців після першого курсу терапії;
- за потреби може бути розглянуто доцільність використання двох додаткових курсів у вигляді введення препарату в дозуванні 12 мг/добу протягом трьох наступних днів.

Важливі результати трьох досліджень показників ефективності та безпеки алемтузумабу, в яких препарат порівнювали з інтерфероном β -1a для підшкірного введення. У CAMMS223 (II фази) та CARE-MS I (III фази) брали участь пацієнти, що раніше не використовували профільні препарати для лікування РС, а в CARE-MS II (III фази) – ті, в кого попередня фармакотерапія такими ліками виявилася невдалою.

У випробуванні CAMMS223, яке тривало два роки, у групі алемтузумабу було показано зниження частоти рецидивів на 74%, зменшення прогресування неврологічного дефіциту на 71% та значуще зменшення активності захворювання порівняно із хворими на інтерфероні β -1a. У продовженому до чотирьох років спостереженні за пацієнтами CAMMS223 встановлено, що 65% із них досягли статусу NEDA (у групі інтерферону β -1a – лише 27%).

Перший етап CARE MS I та CARE MS II тривав два роки, з фіксацією результатів та подальшим продовженням спостережень до п'яти років із щорічною фіксацією даних.

У таблиці 1 представлено когорту пацієнтів, що брали участь у CARE MS I та спостереженні до п'яти років із зазначенням кількості учасників, які отримали додаткові курси лікування алемтузумабом [14]. У таблиці 2 наведено аналогічні дані для популяції хворих CARE MS II [10].

У межах CARE MS I 95,1% пацієнтів, що лікувалися алемтузумабом, були включені до розширеного дослідження і 68,5% із них не отримували повторно алемтузумаб. За п'ятирічний період у хворих зафіксовано:

- зниження середньорічного показника рецидивів: 2-й рік – 0,16; 3-й рік – 0,19; 4-й рік – 0,14; 5-й рік – 0,15;
- відсутність у 79,7% пацієнтів показника шестимісячного підтвердження погіршення інвалідизації (підвищення показника згідно з EDSS ≥ 1 , або $\geq 1,5$, коли початковий показник за EDSS = 0);
- досягнення у 33,4% хворих показника шестимісячного підтвердження зменшення інвалідизації (зниження на ≥ 1 за початкового показника ≥ 2);
- високі показники досягнення статусу NEDA: 2-й рік – 68%; 3-й рік – 61,7%; 4-й рік – 60,2%; 5-й рік – 62,4% випадків;
- низькі показники зменшення об'єму мозку: 2-й рік – 0,25%; 3-й рік – 0,19%; 4-й рік – 0,15%; 5-й рік – 0,2%.

У дослідженні CARE MS II 92,9% пацієнтів, що отримували алемтузумаб, були включені до розширеного п'ятирічного спостереження. При цьому 59,8% із них не отримували повторної терапії алемтузумабом. За п'ятирічний період у групі хворих, що лікувалися алемтузумабом, встановлено:

- зниження середньорічного показника рецидивів: 2-й рік – 0,28; 3-й рік – 0,22; 4-й рік – 0,23; 5-й рік – 0,18;
- відсутність у 75,1% пацієнтів показника шестимісячного підтвердження погіршення інвалідизації;
- досягнення у 42,9% хворих показника шестимісячного підтвердження зменшення інвалідизації;
- високі показники досягнення статусу NEDA: 2-й рік – 58%; 3-й рік – 52,9%; 4-й рік – 54,2%; 5-й рік – 58,2% випадків;
- низькі показники зменшення об'єму мозку: 2-й рік – 0,22%; 3-й рік – 0,10%; 4-й рік – 0,19%; 5-й рік – 0,07%.

Слід додатково наголосити на встановленому в численних дослідженнях факті високої прихильності пацієнтів до терапії алемтузумабом. Також варто відзначити незначну кількість хворих, для ефективності лікування яких використовували хоча б один додатковий курс введення алемтузумабу.

У таблиці 3 представлено виокремлені результати ефективності алемтузумабу, отримані у клінічних дослідженнях III та IV фази, які тривають нині (станом на 8-й рік). Вони свідчать про збереження позитивного впливу препарату на високому рівні протягом восьми років за відсутності безперервного лікування [25, 33].

Внаслідок інформаційного пошуку в Кокранівській базі даних систематичних оглядів виявлено два випробування.

У вересні 2014 р. на основі отриманих даних дослідники дійшли висновку, що алемтузумаб — препарат із найвищою ефективністю для профілактики рецидивів РС [29]. Станом на квітень 2016 р., на основі результатів констатоване зменшення рецидивів під час лікування алемтузумабом, кількості нових та наявних вогнищ РС, що виявляються за допомогою МРТ, порівняно з терапією інтерфероном β -1a. Також було озвучене припущення щодо відсутності зростання загального ризику побічних явищ. Одночасно автори систематичного огляду вказали на недостатність інформації про вплив алемтузумабу на якість життя хворих, ризик виникнення кожної небажаної реакції та частоту розвитку довготривалих та значних побічних ефектів [27]. Окрім того, 2019 р. був затверджений протокол проведення дослідження для формування систематичного огляду з оцінки ефективності та безпеки застосування окрелізумабу в пацієнтів із PPPC та ПППС [18].

У 2017 р. опубліковано звіт Інституту клінічних та економічних досліджень (ICER) про проведення мережевого метааналізу ефективності та безпеки 16 сучасних ХМП, що впливають на перебіг РС. За шкалою найефективнішої фармакотерапії, де основними були показники запобігання прогресуванню інвалідизації та скорочення рецидивів, алемтузумаб отримав рейтинг «А» (найвищий), тоді як окрелізумаб — рейтинг «В+» [11].

Аналогічну найвищу позицію за ознаками ефективності алемтузумаб посів у ранжованому переліку препаратів, сформованому висококваліфікованими експертами [6]. Було виконано багатогранну оцінку п'ятьох ХМП для лікування РС: наталізумабу, фінголімоду, кладрибіну, окрелізумабу та алемтузумабу [6].

Щодо показників безпеки, станом на кінець 2018 р. у клінічних та постмаркетингових дослідженнях лікування окрелізумабом отримали близько 80 тис. пацієнтів. Серед виявлених побічних ефектів фармакотерапії найчастіше траплялися: інфузійні реакції — 34,3%, нетяжкі інфекції верхніх дихальних шляхів — 15,2%, герпетична інфекція (оперізувальний лишай — 2,1%, простий герпес — 0,7%). Кількість тяжких інфекційних захворювань у групі окрелізумабу порівняно із такою інтерфероном β -1a не збільшилася.

До травня 2019 р. у клінічних та постмаркетингових дослідженнях алемтузумабу взяли участь близько 34 тис. пацієнтів [15]. У спостереженнях, що тривають, частота виявлених побічних реакцій була нижчою, ніж в основних клінічних випробуваннях. Пік захворювань щитоподібної залози спостерігався до третього року, а далі зменшувався. Найчастіше фіксували інфузійні реакції (91,6%) та вторинні автоімунні захворювання.

Слід зазначити, що Комітет із фармаконагляду й оцінки ризиків (PRAC) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) наприкінці квітня 2019 р. видав звіт про можливість

виникнення імуноопосередкованих розладів із констатацією потреби у проведенні оцінки алемтузумабу та рекомендацією щодо інформування про ризик виникнення деяких ускладнень [31]. Вказані у листопаді 2019 р. тимчасові заходи через імовірність виникнення рідкісних, але значних побічних ефектів, були змінені на рекомендації, схвалені Комітетом із лікарських засобів для людини (CHMP) ЕМА:

1. Використання алемтузумабу для лікування високоактивних форм PPPC у пацієнтів, які мають невдалий досвід фармакотерапії хоча б одним ХМП, або якщо хвороба швидко прогресує.

2. Заборона застосування препарату в пацієнтів із певними порушеннями роботи серцево-судинної системи та кровообігу в анамнезі чи в осіб з іншими (відмінними від РС) автоімунними порушеннями.

3. Уведення алемтузумабу хворому лише у стаціонарі під контролем спеціалістів та з доступом до інтенсивної терапії;

4. Оновлення інформації та рекомендацій для лікаря і пацієнта щодо мінімізації ризиків серцево-судинних порушень, які можуть виникнути одразу ж після виконання ін'єкції, а також ризиків, пов'язаних із порушеннями роботи імунної системи, що інколи проявляються через певний час після лікування [20].

Дані рекомендації діятимуть до опублікування заключного висновку Європейської комісії ЄС.

Аналіз результатів фармакоекономічних досліджень

На наступному етапі було проведено пошук опублікованих фармакоекономічних досліджень окрелізумабу та алемтузумабу в доступних інформаційних джерелах.

у США 2017 р. на основі побудованої моделі для часового горизонту 20 років був виконаний аналіз методом «вартість/ефективність» окрелізумабу порівняно з інтерфероном β -1a для лікування PPPC. Результати показали, що для фармакотерапії окрелізумабом при загальних витратах 614 519 \$ пацієнт отримує 8,89 збережених років якісного життя (QALY), для інтерферону β -1a — показники становили 678 341 \$ та 6,27 відповідно [34]. Інше дослідження з вивчення економічної ефективності окрелізумабу порівняно з інтерфероном β -1a для терапії PPPC, також проведене 2017 р. у США на основі моделі з урахуванням ступенів інвалідизації для часового горизонту 30 років, продемонструвало, що при загальних витратах для окрелізумабу 1 586 553 \$ QALY становить 11,29, для інтерферону — показники 1874 266 \$ та 10,46 відповідно [12].

У 2017 р. на щорічному форумі Європейського комітету з лікування та вивчення розсіяного склерозу (ECTRIMS) було представлено результати клініко-економічної оцінки алемтузумабу порівняно з окрелізумабом при лікуванні PPPC у США. На основі побудованої моделі (найважливіші компоненти — висока частота скасування окрелізумабу та довготривала ефективність алемтузумабу) для часового горизонту 20 років виявлено, що при загальних витратах на алемтузумаб 426 169 \$ пацієнт отримує 8,89 QALY, окрелізумаб — показники 908 742 \$ та 8,46 відповідно. Таким чином, результати показали фармакоекономічні переваги використання алемтузумабу в системі охорони здоров'я США [8].

У 2018 р. в США проведений фармакоекономічний аналіз методом «вартість/користь» ХМП для лікування PPPC. Як препарати першої лінії вивчали: диметилфумарат, глатирамеру ацетат, інтерферон β -1a/ β -1b, пегінтерферон β -1a, терифлуномід, наталізумаб, фінголімод та окрелізумаб; другої лінії: алемтузумаб, наталізумаб, фінголімод, окрелізумаб. Результати аналізу показали перевагу окрелізумабу як терапії першої лінії, алемтузумабу — другої лінії [35].

У 2019 р. опубліковано дані дослідження з фармакоекономічної оцінки методом «вартість/ефективність» алемтузумабу порівняно з іншими препаратами при PPPC у США. Автори побудували модель (часовий горизонт — 20 років), яка містила об'єднані демографічні та клінічні характеристики пацієнтів, що брали участь у випробуваннях CARE-MS I та CARE-MS II, дані про ефективність та безпеку медикаментів із мережевого метааналізу, інформацію про безпеку з інструкцій для медичного застосування, частоту скасування ліків, побічні реакції, економічні та вартісні показники — з опублікованих досліджень та клінічних експертних оцінок. Результати показали, що у разі лікування алемтузумабом при загальних витратах 421 996 \$ пацієнт отримує 8,977 збережених QALY, окрелізумабом — показники 908 365 \$ та 8,478 відповідно. Таким чином, отримані дані, що можуть допомогти у прийнятті управлінських рішень, продемонстрували вищу економічну ефективність алемтузумабу порівняно з окрелізумабом, наталізумабом, фінголімодом та глатирамеру ацетатом [9].

У 2018 р. в Нідерландах був проведений порівняльний фармакоекономічний аналіз методом «мінімізація вартості» з урахуванням виключно витрат на лікування при застосуванні алемтузумабу, фінголімоду та наталізумабу.

Закінчення на наст. стор.

Табл. 1. Аналіз 5-річної динаміки лікування алемтузумабом хворих на PPPC у дослідженні CARE-MS I									
1-й рік		2-й рік		3-й рік		4-й рік		5-й рік	
Кількість пацієнтів									
Брали участь	Отримали основний курс (12 мг × 5)	Брали участь	Отримали основний курс (12 мг × 3)	Брали участь	Отримали додатковий курс (12 мг × 3)	Брали участь	Отримали додаткові курси (12 мг × 3)	Брали участь	Отримали додаткові курси (12 мг × 3)
349	349	349	349	349	69	344	42	340	43

Табл. 2. Аналіз 5-річної динаміки лікування алемтузумабом хворих на PPPC у дослідженні CARE-MS II									
1-й рік		2-й рік		3-й рік		4-й рік		5-й рік	
Кількість пацієнтів									
Брали участь	Отримали основний курс (12 мг × 5)	Брали участь	Отримали основний курс (12 мг × 3)	Брали участь	Отримали додатковий курс (12 мг × 3)	Брали участь	Отримали додаткові курси (12 мг × 3)	Брали участь	Отримали додаткові курси (12 мг × 3)
393	393	393	393	393	80	387	73	367	56

Табл. 3. Показники ефективності алемтузумабу, отримані у клінічних дослідженнях						
	CARE MS I			CARE MS II		
	2-й рік	5-й рік	8-й рік	2-й рік	5-й рік	8-й рік
Середньорічний показник рецидивів (ARR)	0,16	0,15	0,14	0,28	0,18	0,18
Частка пацієнтів без показника шестимісячного підтвердження погіршення інвалідизації (CDW)	92%	80%	71%	89%	75%	64%
Частка пацієнтів, у яких зафіксовано показник шестимісячного підтвердження зменшення інвалідизації (CDI)	89%	33%	41%	85%	43%	47%
Частка пацієнтів, що досягли показника відсутності активності захворювання (NEDA)	68%	62%	60%	58%	58%	58%

Початок на стор. 34

Табл. 4. Вартість фармакотерапії алектумузабом та окрелізузабом, розрахована на основі сукупності пацієнтів у дослідженні CARE-MS II

	1-й рік (грн)	2-й рік (грн)	3-й рік (грн)	4-й рік (грн)	5-й рік (грн)	Загалом (грн)
Лемтрада (алектумузаб)	431 219 250	258 731 550	52 668 000	48 059 550	36 867 600	827 545 950
Окревус (окрелізузаб)	270 390 225	270 390 225	270 390 225	266 262 130	252 501 813	1 329 934 618

Табл. 5. Середньорічна вартість фармакотерапії алектумузабом та окрелізузабом для одного пацієнта (з урахуванням динаміки припинення участі хворих у CARE-MS II)

	1-й рік (грн)	2-й рік (грн)	3-й рік (грн)	4-й рік (грн)	5-й рік (грн)	Загалом (грн)
Лемтрада (алектумузаб)	1 097 250	658 350	134 015	124 185	100 457	2 114 257
Окревус (окрелізузаб)	688 016	688 016	688 016	688 016	688 016	3 474 480

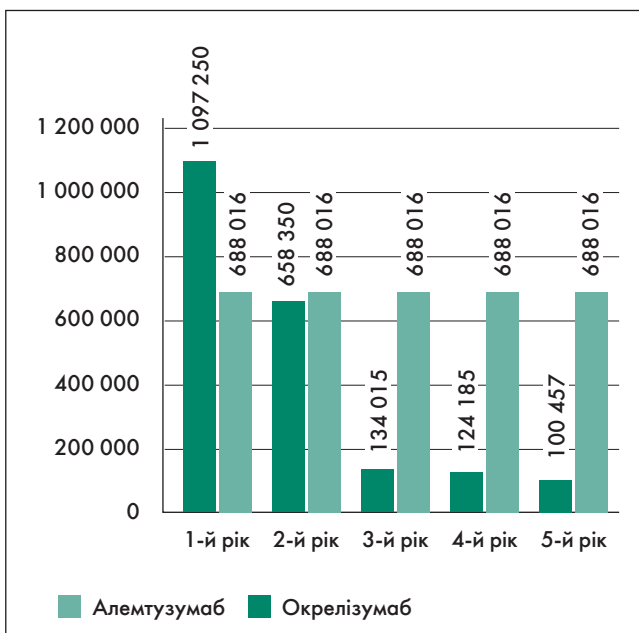


Рисунок. Динаміка середньорічної вартості фармакотерапії алектумузабом та окрелізузабом для одного пацієнта

Встановлено, що сума заощаджених витрат за п'ятирічного лікування одного пацієнта алектумузабом порівняно з фінголімом становила 30 327, з наталізузабом — 42 522 [26].

Наступним завданням дослідження стало проведення порівняльного фармакоекономічного аналізу схем лікування алектумузабом та окрелізузабом. З огляду на вищевказані дані про наблизнені показники ефективності препаратів, було обрано метод «мінімізації вартості» на основі моделювання, методика якого полягала у наступному:

1. При обчисленнях враховували лише вартісні показники алектумузабу та окрелізузабу. Це дозволило розрахувати витрати на лікування кожним препаратом за певний час, що особливо актуально для алектумузабу, оскільки схема лікування відрізняється від такої окрелізузабу і передбачає суттєві витрати на початковому етапі терапії.

2. Ціна окрелізузабу (препарату Окревус) — концентрату для приготування розчину для інфузій по 300 мг/10 мл по 10 мл у флаконі — 172 003,96 грн — отримана з Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 10.12.2019 р. [5]; ціна алектумузабу (препарату Лемтрада) — концентрату для приготування розчину для інфузій по 12 мг/1,2 мл по 1,2 мл у флаконі — 219 450,00 грн — є оптово-відпускнуою, розрахованою для наступної реєстрації у відповідному Реєстрі.

3. Обрано горизонт часу п'ять років для охоплення додаткового 48-місячного періоду моніторингу стану пацієнта згідно з рекомендаціями щодо лікування алектумузабом.

4. Розрахунки проведено на основі когорти пацієнтів, що були залучені до клінічного випробування CARE-MS II, як найближчої за фармакотерапевтичними характеристиками до учасників клінічних досліджень алектумузабу та окрелізузабу (див. табл. 2). При цьому було враховано реальні дані щодо отримання хворими додаткових курсів алектумузабу та динаміки припинення участі пацієнтів у дослідженнях, а схему лікування окрелізузабом — екстрапольовано на вищевказану популяцію.

Отримані результати сумарної вартості лікування повної когорти пацієнтів представлено у таблиці 4. При цьому середні витрати за п'ятирічний період (табл. 5) на терапію алектумузабом одного пацієнта становлять 2 114 257 грн, окрелізузабом — 3 474 480 грн (сума заощаджених витрат — 1 360 223 грн). Розраховані результати середньої вартості лікування одного пацієнта в динаміці за п'ять років представлено у таблиці 5 та на рисунку.

Лікування алектумузабом, на відміну від окрелізузабу, потребує значно більших витрат протягом першого року (1 097 250 та 688 016 грн відповідно). Але вже на другий рік ситуація змінюється: витрати на алектумузаб є меншими за такі на окрелізузаб (658 350 та 688 016 грн відповідно).

Упродовж наступних років витрати на терапію алектумузабом різко мінімізуються, зменшуючись на п'ятому році до 100 457 грн, тоді як на окрелізузаб — лишаються стабільними — 688 016 грн на рік. Середні витрати на одного пацієнта за п'ятирічний період при лікуванні алектумузабом у 1,6 раза нижчі від аналогічних при терапії окрелізузабом.

Висновки

Для фармакотерапії РС в Україні доступні сучасні інфузійні ХМП, що мають високу доведену ефективність: Окревус (окрелізузаб), який застосовують при РРРС та ППРС, та Лемтрада (алектумузаб) — при високоактивному РРРС. Схема фармакотерапії препаратом Окревус (окрелізузаб) традиційна — введення внутрішньовенно у дозі 600 мг кожні шість місяців пожиттєво чи до моменту іншого рішення клініциста. Схема застосування засобу Лемтрада (алектумузаб) є унікальною для препаратів, що використовують для лікування РС. Вона складається із двох основних курсів: перший — внутрішньовенне введення у дозі 12 мг/добу протягом п'ятих послідовних днів; другий — 12 мг/добу впродовж трьох послідовних днів, які вводять через 12 місяців після першого курсу терапії (доцільність використання додаткових двох курсів встановлює лікар).

Для вказаних лікарських засобів опубліковано результати клінічних випробувань, що доводять їхню відносно паритетну ефективність та безпеку при застосуванні. Дослідження ефективності препарату Лемтрада (алектумузаб) тривають вже сім років. Отримані дані достовірно підтверджують попередньо виявлені показники ефективності, високий комплаєнс із незначною кількістю хворих, які використовували ще хоча б один додатковий курс.

Результати тривалих фармакоекономічних досліджень ХМП для лікування РС, проведених із використанням препаратів Лемтрада і Окревус, незважаючи на високу вартість, переконливо доводять їхні значущі фармако-економічні переваги перед іншими ліками, зокрема тими, що закуповувалися в Україні за бюджетними програмами 2019 р. чи закуповуватимуться 2020 р.

Проведене у США окреме дослідження з фармако-економічної оцінки методом «вартість/ефективність», в якому одночасно вивчали алектумузаб та окрелізузаб, показало, що впродовж 20-річного періоду лікування РРРС застосування препарату Лемтрада буде у 2,3 раза економічно вигіднішим, ніж препарату Окревус.

Вивчення економічних аспектів застосування препаратів Лемтрада та Окревус в Україні продемонструвало, що лікування алектумузабом, на відміну від окрелізузабу, потребує значно більших витрат протягом першого року. Але вже на другий рік витрати на лікарський засіб Лемтрада є меншими за такі на препарат Окревус, а на п'ятому році терапії — майже у сім разів меншими.

Фармако-економічний аналіз «мінімізації вартості», проведений методом моделювання на основі реальної когорти пацієнтів дослідження CARE-MS II, показав, що при лікуванні в Україні за п'ятирічний період середні витрати для одного пацієнта на профільний засіб Лемтрада (алектумузаб) будуть у 1,6 раза нижчими, ніж аналогічні за використання препарату Окревус (окрелізузаб).

Література

- Алифарева В.М., Бисага Г.Н., Бойко А.Н., Брюхов В.В., Давыдовская М.В., Захарова М.Н., та ін. Клинические рекомендации по применению препарата алектумузаб (лемтрада) // Журнал неврологии и психиатрии. — 2017. — 2 (2). — С. 115-116; DOI:10.17116/jnevro201711722115-126.
- Антонюк Т. Розсіяний склероз: ситуаційний аналіз проблеми в Україні // НейроNEWS. — 2018. — 3. — С. 6-9.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лемтрада. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&type=9067FB4EF651E286C22583EE00293394>.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Окревус. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&type=3CE8884FCF551096C225841F002F0900>.

- Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 10.12.2019 р. Режим доступу: <http://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpuskni-h-cin-na-likarski-zasobi>.
- Alroughani R., Inshasi J.S., Deleu D. et al. An Overview of High-Efficacy Drugs for Multiple Sclerosis: Gulf Region Expert Opinion // Neurology and Therapy. — 2019. — 8 (1). — P. 13-23; DOI: 10.1007/s40120-019-0129-0.
- Atlas of MS2013. Available from: <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas>.
- Chirikov V. Clinical and Economic Evaluation of Alemtuzumab Compared to Ocrelizumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States: A Payer Perspective ECTRIMS Online Library. — 2017; 199703: EPI683.
- Chirikov V., Ma L., Joshi N. et al. Cost-Effectiveness of Alemtuzumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States // Value in Health. — 2019. — 22 (2). — P. 168-176; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.08.011>.
- Coles A.J., Cohen J.A., Fox E.J. et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings // Neurology. — 2017. — 89 (11). — 1117-1126; DOI:10.1212/WNL.0000000000004354.
- Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value Final Evidence Report // Institute for Clinical and Economic Review. — 2017. — 217 p. Available from: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/CTAF_MS_Final_Report_030617.pdf.
- Frascio M.A., Shih T., Incerti D. et al. Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon β -1a // Journal of Medical Economics. — 2017. — 20 (10). — P. 1074-1082; DOI: 10.1080/13696998.2017.1357564.
- Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. et al., for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis // N Engl J Med. — 2017. — 376 (3). — P. 221-236; DOI: 10.1056/NEJMoa1601277.
- Havrdova E., Arnold D.L., Cohen J.A. et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy // Neurology. — 2017. — 89 (11). — P. 1107-1116; DOI:10.1212/WNL.0000000000004313.
- Lemtrada (alemtuzumab) and serious cardiovascular and immune-mediated adverse reactions: new restrictions to use and strengthened monitoring requirements // Drug Safety Update. — 2019. — 12 (10). Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/802701/May-2019-PDF-DSU.pdf.
- Lemtrada Approval History. Available from: <https://www.drugs.com/history/lemtrada.html>.
- Lemtrada; EMA. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lemtrada> (30).
- Lin M., Shi S., Zhang J. et al. Ocrelizumab for multiple sclerosis // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2019. — 1. — CD013247; DOI: 10.1002/14651858.CD013247.
- Lublin F.D., Reingold S.C. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey // Neurology. — 1996. — 46 (4). — P. 907-911; DOI:10.1212/WNL.46.4.907.
- Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada. 15 November 2019 EMA/609015/2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis_en.pdf.
- Naci H. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature // Pharmacoeconomics. — 2010. — 28 (5). — P. 363-379.
- New OCREVUS (ocrelizumab) data at ECTRIMS advance clinical understanding of underlying progression in multiple sclerosis // Media Release, 2017. Available from: <https://www.roche.com/media/releases/medcor-2017-10-27.html>.
- Ocrevus (ocrelizumab) injection. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761053Orig1s000TOC.cfm.
- Ocrevus (ocrelizumab). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>.
- Oreja-Guevara C., Amato M.P., Barnett M. et al. On behalf of the CARE-MS II, CAMMS03409, and TOPAZ Investigators. Alemtuzumab outcomes over 6 Years in RRMS patients who switched from SC IFNB-1a: follow-up of CARE-MS II patients (TOPAZ study) // ECTRIMS Online Library. — 2018. — 229079. — 1239. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/229079/celia.oreja-guevara.alemtuzumab.outcomes.over.6.years.in.rrms.patients.who.html>.
- Piena M.A., Heisen M., Wormhoudt L.W. et al. Cost-minimization analysis of alemtuzumab compared to fingolimod and natalizumab for the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis in the Netherlands // Journal of Medical Economics. — 2018. — 21 (10). — P. 968-976; DOI: 10.1080/13696998.2018.1489255.
- Riera R., Porfiro G.J., Torloni M.R. Alemtuzumab for multiple sclerosis // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2016. — 4. — CD011203; DOI: 10.1002/14651858.CD011203.pub2.
- Rush C.A., MacLean H.J., Freedman M.S. Aggressive multiple sclerosis proposed definition and treatment algorithm // Nature Reviews Neurology. — 2015. — 11. — P. 379-389; <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.85>.
- Tramacere I., Del Giovane C., Salanti G. et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2015. — 9. — CD011381; DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.
- Type of MS; National Multiple Sclerosis Society (USA). Available from: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.
- Use of multiple sclerosis medicine Lemtrada restricted while EMA review is ongoing. Press release 12/04/2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/use-multiple-sclerosis-medicine-lemtrada-restricted-while-ema-review-ongoing>.
- Wallin M.T., Culpepper W.J., Campbell J.D. et al. The prevalence of MS in the United States // Neurology. — 2019. — 92 (10). — P. 1029-1040; DOI:10.1212/WNL.0000000000007035.
- Wijmeersch B., Barone D., Broadley S. et al. On behalf of the CARE-MS I, CAMMS03409, and TOPAZ Investigators. Alemtuzumab outcomes over 6 years in RRMS patients who switched from SC IFNB-1a: follow-up of CARE-MS I patients (TOPAZ study) // ECTRIMS Online Library. — 2018. — 228750. — 907. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228750/bart.van.wijmeersch.alemtuzumab.outcomes.over.6.years.in.rrms.patients.who.html>.
- Yang H., Duchesneau E., Foster R. et al. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis // Journal of Medical Economics. — 2017. — 20 (10). — P. 1056-1065; DOI: 10.1080/13696998.2017.1355310.
- Zimmermann M., Brouwer E., Tice J.A. et al. Carlson Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis // CNS Drugs. — 2018. — 32 (12). — 1145-1157; DOI:10.1007/s40263-018-0566-9.

Прихована депресія у пацієнтів соматичного профілю

Пацієнти із прихованою депресією мають численні скарги соматичного характеру, такі як біль різної локалізації (головний, серцевий, м'язовий), безсоння, розлади травлення, астения. При цьому вони не визнають наявності проблем в емоційній сфері. Вчасні виявлення та терапія прихованих депресивних станів є необхідною умовою успішного лікування таких хворих. Як розгледіти депресію за соматичними симптомами та що робити далі розповів учасникам науково-практичної конференції «Мультидисциплінарний підхід до кардіо-неврологічних проблем» (28 травня 2020 року) завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професор Олег Созонтович Чабан.



О.С. Чабан

Професор зазначив, що прихована депресія, яку також називають соматизованою, маскованою, ларвованою або латентною, — це ендогенний депресивний стан, за якого серед клінічних проявів на перший план виступають різноманітні, часто неспецифічні соматичні симптоми, а власне афективна симптоматика є прихованою або малодиференційованою. При цьому для прихованої депресії характерні ті ж біохімічні розлади в мозку, що й для депресії з типовими симптомами.

Прихована депресія часто не потрапляє в поле зору психіатрів, психотерапевтів та психологів, із нею працюють лікарі іншого фаху, зокрема кардіологи, неврологи, сімейні лікарі, які не завжди усвідомлюють, що мають справу із психоемоційними проблемами. За даними N. Sartorius et al. (1996), соматизовану депресію має кожен четвертий пацієнт лікаря загальної практики. Як сімейним лікарям, так і спеціалістам вкрай важливо опанувати підходи, що допоможуть впливати на емоції пацієнтів та поліпшувати якість їхнього життя.

Лектор приділив особливу увагу впливу психічних розладів на перебіг та прогноз серцево-судинних захворювань (ССЗ). В.Н. Краснов (2020) зазначає, що розлади тривожно-депресивного спектра дуже поширені серед пацієнтів із функціональними та органічними ССЗ. На них страждають:

- 82% осіб із нейроциркуляторною дистонією;
- 61% пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС);
- 60% осіб з артеріальною гіпертензією;
- 54% хворих на хронічну серцеву недостатність.

Ф.Ю. Копилов та співавт. (2005) виявили, що пацієнти з ІХС та супутніми тривожними розладами або депресією мають гірший прогноз і підвищений ризик серцево-судинних подій. Чим у людини глибше почуття безнадійності, приреченості, тим вищий ризик смерті з усіх причин, передусім унаслідок ССЗ (Kassin, 2004). Carney et al. (2018) встановили, що ризик смерті протягом року після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ІМ) у разі приєднання депресії підвищується в 2,5 рази. Натомість терапія антидепресантами упродовж 12 тижнів після перенесеного інсульту збільшує виживаність пацієнтів протягом дев'ятих років у шість разів (Ricardo et al., 2003).

Цікавими є результати дослідження зв'язку ССЗ із депресією на рівні мозку: у хворих на ІХС, що перенесли ІМ, відзначали хронічну дисциркуляторну енцефалопатію, ступінь виразності якої корелював із тяжкістю депресії (Шелковнікова та співавт., 2012).

О.С. Чабан зазначив, що лікар від початку ведення хворого із соматичними симптомами має розглядати вірогідність наявності у нього депресії. Отже, завданнями лікаря є:

- виявити пацієнта із прихованою депресією, провести синдромальну діагностику;
- вирішити, чи потрібно направити його до психіатра, психотерапевта чи психолога, а у разі самостійного ведення хворого — призначити правильне лікування та контролювати його результати.

Лектор зазначив кілька типових особливостей поведінки пацієнта із прихованою депресією: він активно заперечує наявність

емоційних проблем, постійно приймає якісь ліки, часто — психотропні, весь час щось жує, має порушені режим дня та харчування, зловживає алкоголем, є песимістом, потребує любові та підтримки більше за інших. Провокувати розвиток депресії в осіб із соматичними хворобами може застосування деяких антигіпертензивних засобів, серцевих глікозидів, стероїдів, антиконвульсантів, нестероїдних протизапальних препаратів, антибіотиків, протитуберкульозних засобів (Вейн, 2002).

Олег Созонтович також приділив увагу психологічним проблемам, що виникають внаслідок самотності, ізоляції та самоізоляції. Ці проблеми особливо загострилися через карантин, введений для запобігання поширенню коронавірусної хвороби COVID-19. Встановлено, що соціальна ізоляція підвищує рівень маркерів запалення та, як наслідок, ризик розвитку ССЗ, а також впливає на показники смертності не менше, ніж ожиріння чи куріння (Brown et al., 2008; Holt-Lunstad, 2017).

Очевидно, що пандемія та карантин мають та надалі матимуть тяжкі наслідки для психічного здоров'я населення. У людей немає досвіду подібних ситуацій, тому вони постійно перебувають у хронічному стресі чи дистресі. Це проявляється зростанням агресії, зловживанням алкоголем, унікаючою поведінкою. Поступово на зміну стресовим розладам приходять депресивні. Вже відзначено, що в умовах пандемії жертвами депресії частіше стають жінки (Henriques, 2020).

Доповідач нагадав слухачам, що встановлювати психіатричні діагнози, згідно із Законом України «Про психіатричну допомогу», мають право виключно лікарі-психіатри. Інші фахівці можуть зазначати в картці пацієнта лише синдроми та синдромокомплекс (депресивний, тривожний, тривожно-депресивний синдроми тощо) або феномени (стійке безсоння, емоційна лабільність, тривожність).

За наявними даними, лише 20% лікарів загальної практики виявляють у своїх пацієнтів психічні розлади та лише 5% розуміють, що це за порушення. При цьому тільки в 5% випадків лікарі призначають правильну терапію, в 15% — адекватні лікарські засоби, але в неналежних дозах та термінах; відповідно, у 80% випадків пацієнт отримує неправильні призначення. О.С. Чабан закликав лікарів різних спеціальностей при лікуванні психічних відхилень, зокрема депресії, керуватися науковими даними, принципами доказової медицини та затвердженими протоколами.

Лікарі-інтерністи мають призначати лише антидепресанти першої лінії. Згідно з вітчизняним Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Депресія» (2014), до препаратів першої лінії належать: агомелатин, бупропіон, венлафаксин, дулоксетин, есциталопрам, міансерин, міртазапін, пароксетин, сертралін, тіанептин, флуоксетин, флувоксамін, циталопрам. Це антидепресанти таких груп, як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (СІЗЗН), агоністи мелатонінових рецепторів та антагоніст серотонінових 5-HT₂-рецепторів. Вони мають кращий

профіль безпеки та переносимість порівняно з представниками попередніх поколінь — трициклічними антидепресантами та інгібіторами мономіноксидази. Антидепресанти мають схожу ефективність, тому критерієм вибору для конкретного пацієнта мають бути також характер побічних ефектів, простота застосування, наявність у пацієнта коморбідних станів, вартість тощо.

За результатами системного огляду та метааналізу 522 досліджень, більшість найефективніших антидепресантів, що добре переносяться, належить до групи СІЗЗС (Cipriani et al., 2018). Класичним представником групи СІЗЗС, що має ґрунтовну доказову базу, є антидепресант першої лінії есциталопрам (**Гіацинтія**, «Київський вітамінний завод»). Його призначають при депресивному, тривожному, панічному, соціально-тривожному, обсесивно-компульсивному розладах, а також депресивному та тривожно-депресивному синдромах.

Препарат застосовують для дорослих у дозі 10-20 мг/добу (вранці), починаючи з 5 мг/добу та поступово нарощуючи дозу (наприклад, упродовж тижня — до 10 мг). Титування дози допомагає запобігти виникненню побічних ефектів. Так само при скасуванні препарату проводять титування дози в бік зменшення до 5 мг/добу.

На 10-15-й день треба оцінити, чи не викликає лікування несприятливих реакцій (серотонінового синдрому, порушень сну тощо). На терапевтичну відповідь варто чекати за 2-3 тижні, а оцінювати ефективність препарату за опитувальниками та шкалами — через місяць після початку застосування. Відповідно, не раніше, ніж через місяць, можна приймати рішення про зміну дози. Тривалість лікування есциталопрамом за соматизованою депресією — 3-6 місяців, обов'язково у комплексі з психотерапією.

На завершення О.С. Чабан нагадав, що з 2019 р. на кафедрі медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ ім. О.О. Богомольця проводять тематичне удосконалення лікарів за профільними дисциплінами.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**



Escitalopram
Гіацинтія
Відкрий спокій

10 мг

Лікування тривожних розладів

30 таблеток, порожня плівкова оболонка, по 10 мг

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація надана скорочено. Для повної інформації про препарат можна ознайомитися в інструкції.
Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в базах спеціалізованих закладів з медичної тематики.

Приборкай енергію ХВИЛІ



ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

■ 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

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

UA-LEVI-IMI-032019-013

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина, Леветирацетам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Фармакологічні властивості. Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca^{2+} шляхом часткового пригнічення току через Ca^{2+} канали N-типу і зниження вивільнення Ca^{2+} з інтранейрональних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і β -карбонілами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. Показання. Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні - парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом 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, судороги, 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, Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: №UA/11396/02/01, Наказ МОЗ України від 16.03.2016 №197. 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. et al. 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. 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>.

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

Клінічна користь електроенцефалографії в діагностиці та моніторингу епілепсії у дорослих

Електроенцефалографія (ЕЕГ) залишається важливим діагностичним інструментом для осіб з епілепсією. Цей метод використовують у клінічній практиці більш ніж 80 років. За цей час суттєво розширилися технічні можливості ЕЕГ та стало зрозуміло, в яких клінічних ситуаціях її застосування є корисним і доцільним. З-поміж таких клінічних ситуацій варто виділити різні діагностичні аспекти епілепсії та інших пароксизмальних станів. Без адекватного ЕЕГ-дослідження неможливо уявити сучасну діагностику епілепсії. Саме тому Міжнародна федерація клінічної нейрофізіології (IFCN) розробила нові методичні рекомендації для удосконалення розуміння клініцистами ролі ЕЕГ, а також узагальнення наукових доказів її користі під час діагностики й моніторингу пацієнтів з епілепсією. Пропонуємо до вашої уваги огляд документа, повний текст якого англійською та переклад українською мовою можна знайти на сайті Української протиепілептичної ліги (УПЕЛ) www.ulae.org.ua. Крім того, на даному ресурсі доступні національні методичні рекомендації щодо цього питання та інших аспектів епілептіології, настанови Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) в українському перекладі, відеозаписи доповідей з останніх конференцій УПЕЛ тощо. Окремо слід відзначити, що під час карантину COVID-19, коли спілкування вельми обмежене, із квітня 2020 р. УПЕЛ започаткувала цикл вебінарів, які висвітлюють найактуальніші питання епілептіології, а також є частиною безперервної освіти лікарів. Наприкінці кожного онлайн-заходу всі слухачі отримують сертифікат із певною кількістю балів. Відео цих вебінарів також можна переглянути на сайті УПЕЛ. Надалі цикл вебінарів продовжуватиметься.

Епілепсія — поширена хронічна група неврологічних розладів, що характеризуються постійною схильністю до повторних нападів. По всьому світу понад 50 млн людей страждають на епілепсію, яка вражає осіб різного віку, етнічної належності, соціального походження та географічного розташування. Сучасне визначення епілепсії включає пацієнтів із неспровокованими нападами, в яких було не менш ніж два неспровоковані приступи з інтервалом понад 24 год один від одного. Також це особи, що мали один напад і щонайменше 60% імовірність виникнення повторних епізодів протягом наступних 10 років порівняно із загальною популяцією (Fisher et al., 2014). Напади визначаються як минуше виникнення клінічних ознак, спричинених аномальною, надмірною та синхронною активністю нейронів у мозку. Коли хворі на епілепсію не досягають контролю приступів незважаючи на лікування, якість життя погіршується, при цьому рейтинг інвалідності становить 1% від загального тягара захворювань у світі (Salomon et al., 2012; Murray, Lopez, 1994).

ЕЕГ є важливим інструментом в оцінці та лікуванні осіб з епілепсією. ЕЕГ має довгу і багату історію як клінічна нейрофізіологічна методика, що використовують як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах. На сьогодні існують міжнародні рекомендації щодо виконання ЕЕГ, зокрема, відповідно до європейських, канадських, американських стандартів тощо. Їхня мета — слугувати стандартом у всьому світі, що може потребувати оновлення в міру розвитку технологій (Flink et al., 2002; Tsuchida et al., 2016). Застосування ЕЕГ як важливого інструменту в діагностиці та лікуванні епілепсії підтримується доказами рівня 1 та 2 (Smith, 2005).

Незважаючи на те що клінічне застосування ЕЕГ у діагностиці дорослих з епілепсією є добре налагодженим, інтерпретація записів ЕЕГ, призначених для клінічного використання, має лише помірну міжрейтингову надійність при візуальному аналізі (Beniczky et al., 2013). Різні методи, що застосовують при отриманні даних ЕЕГ, забезпечують додаткові способи ідентифікації епілептиформних відхилень, які можуть змінюватися залежно від віку, тривалості запису та клінічних параметрів (Miskin et al., 2015; Losey, Uber-Zak, 2008; Herman et al., 2015). Більшість прагматичних рішень базується на стандартних записах скальпової ЕЕГ, зазвичай тривалістю 20-30 хв (Pillai, Sperling, 2006; Airolidi et al., 1999).

На даний час доступні нові важливі засоби оцінки окремих пацієнтів з епілепсією:

- амбулаторна ЕЕГ;
- відео-ЕЕГ-моніторинг (ВЕМ);
- тривала ЕЕГ у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ);
- інтраопераційна ЕЕГ;
- інтракраніальна ЕЕГ.

Роль ЕЕГ при епілепсії

Роль ЕЕГ у діагностиці та класифікації типів нападів і синдромів епілепсії добре встановлено (Leach et al., 2006; King et al., 1998; Sierra-Marcos et al., 2011; Cascino, 2001).

Більш ніж вісім десятиліть із моменту відкриття ЕЕГ залишається безпечним, неінвазивним, недорогим, приліжковим тестом неврологічних функцій. Стандартна ЕЕГ представляє сукупну електричну активність мільярдів нейронів, але реєструє її лише із третини кори головного мозку.

Просторові обмеження існують при спробі запису з острівкової, лобно-тім'яної оперкулярної кори, нижньо-медіальної скроневої частки, міжпівкульної щілини і базальних областей мозку, як-от орбітофронтальна, нижня тім'яно-потилична кора і глибокі борозди. В цих областях при стандартній ЕЕГ, записаній з поверхні скальпа, має місце недостатнє представлення кортикальних генераторів. Більшість ЕЕГ отримують із застосуванням скальпових електродів у інтеріктальний (міжнападовий) період.

Епілептичний розряд має високу специфічність для осіб з епілепсією при реєстрації ЕЕГ. Інтеріктальні епілептиформні розряди (ІЕР) — це виразні форми хвилі або їхня серія з ознаками та подібним значенням згідно з даними IFCN (Chatrian et al., 1983). ІЕР мають різні прояви залежно від типу епілепсії та супутньої церебральної патології. При інтеріктальних спайках спостерігаються високоамплітудні й короткотривалі хвилі з морфологічними характеристиками спайків тривалістю 20-70 мс або гострою хвилею 70-200 мс. Наявність ІЕР часто супроводжується повільною хвилею 200-500 мс. Таким чином, ЕЕГ підтримує операційну класифікацію типу нападів, пов'язаних із різними типами епілепсії (Fisher et al., 2017).

Патологічна ЕЕГ, що містить ІЕР, допомагає класифікувати напади та виявити синдроми епілепсії. Генералізовані спайк-хвильові (GSW) патерни на ЕЕГ є відмінною рисою генералізованих (генетичних) епілепсій (GGE), при цьому розряди всередині спалахів характерно повторюються з частотою ≥ 3 Гц. Наявність повільних (<3 Гц) спайк-хвильових (SSW) патернів характерна для епілептичної енцефалопатії, наприклад синдрому Леннокса — Гасто. Вогнищеві передні скроневі спайки часто асоційовані з мезіальною епілепсією скроневої частки (TLE). Однак лише деякі внутрішньочерепні ІЕР можна виявити за допомогою стандартних записів скальпової ЕЕГ у хворих на епілепсію, що обмежує репрезентацію основної епілептиформної коркової активності (Ray et al., 2007).

Давно відомо, що ураження головного мозку призводять до вогнищевих епілептиформних і неепілептиформних відхилень (Jasper, van Buren, 1955). Неепілептиформні аномалії, такі як вогнищеві, дольові або гемісферні уповільнення дельта-хвилі, що можуть коливатися в морфології та амплітуді, мають практичне значення для коркової локалізації. Генералізоване уповільнення тета- та дельта-ритму є результатом дифузних порушень білої речовини (Gloor et al., 1968). Етіологія часто неспецифічна і включає токсико-метаболічно-системні енцефалопатії, які можуть виникати внаслідок різних порушень. Наявність безперервного нерезкого вогнищевих або двостороннього незалежного поліморфного уповільнення дельта-ритму сильно корелює зі структурним, пов'язаним із підкірковою білою речовиною.

Наявність вогнищевих сповільнень може бути спричинена пухлинами, інсультом, енцефалітом, травмою, гематомами тощо. Крім того, уповільнення нерідко виникає як наслідок функціонального порушення роботи мозку, наприклад, під час постіктального відновлення після нападу, у разі мігрені або при енцефалопатії.

Класифікація епілепсії та синдромів

Класифікація епілепсії є ключовим клінічним інструментом оцінки хворого, який має епілептичні напади (Gastaut, 1969; Scheffer et al., 2017). Трирівневий підхід повинен спершу стосуватися типу епілептичного нападу (як-то фокальний, генералізований або з невідомим початком), після чого слід діагностувати тип епілепсії: фокальна, генералізована, комбінована (генералізована та фокальна) та епілепсія невідомої етіології. Нарешті, необхідно спробувати класифікувати конкретний синдромний діагноз (Scheffer et al., 2017).

Генералізована епілепсія

GGE включають багато електроклінічних синдромів, що базуються на специфічних клінічних ознаках та порушеннях ЕЕГ. Генералізовані ІЕР під час стандартного запису ЕЕГ — загальна ознака для GGE. Ці розряди зазвичай є міжіктальною знахідкою, коли напади нечасті, хоча вони також можуть бути іктальними в інших клінічних ситуаціях, особливо при пролонгованому запису (Pillai, Sperling, 2006; Flink et al., 2002). Генералізовані ІЕР можуть спостерігатися як при генетичних (ідіопатичних) епілепсіях, так і за розвитку епілептичних енцефалопатій, коли напади є симптоматичними за наявності епілептогенної структурної етіології.

При GGE розряди, які спостерігаються на ЕЕГ, є симетричними, синхронними, переважають у лобних областях, GSW і генералізовані поліспайк-хвилі (GPSW) повторюються при частоті ≥ 3 Гц у поєднанні з нормальною фоновною активністю (рис. 1А).

Жодна ЕЕГ, що містить GSW та GPSW, не є специфічною для нападів або синдрому для конкретних GGE (Seneviratne et al., 2012). Натомість особливості ІЕР на ЕЕГ змінюються з віком та стадією сну (Sadleir et al., 2009). Хоча характеристики ІЕР різняться при окремих синдромах GGE, деякі можуть підказувати певний синдром епілепсії. Наприклад, абсансна епілепсія зустрічається з типовим патерном GSW 3 Гц, і клінічна користь ЕЕГ у діагностиці та класифікації такої епілепсії вже давно відома (Panayiotopoulos et al., 1989; Sadleir et al., 2009). GGE, що проявляються як генералізовані тоніко-клонічні напади, мають подібні особливості на ЕЕГ (Unterberger et al., 2001).

Ювенільна міоклонічна епілепсія (JME) має чутливість і специфічність у межах від 54 до 73,3% (Genton et al., 1995; Dhanuka et al., 2001). GPSW асоційовані з фенотипами, які включають міоклонічний, GTC та абсансні напади (Rubboli et al., 1999). Проведення ЕЕГ у ранні ранкові години, включно із N2-сном, та використання методів активації, як-то депривація сну, переривчаста фотостимуляція (IPS) та гіпервентиляція (HV), зумовлюють значну активацію ІЕР у GGE (Bonakis, Koutroumanidis, 2009; Penry et al., 1975; Degen, 1983; Panayiotopoulos et al., 1992; Koutroumanidis, Smith, 2005; Sousa et al., 2005; Seneviratne et al., 2012). Наявність ІЕР, що виникають при пробудженні, може бути специфічним непрямим біомаркером GGE, хоча специфіка для окремих синдромів залишається обмеженою (Fittipaldi et al., 2001). При GGE інколи спостерігаються фокальні порушення, а латералізовані ІЕР часто виявляються як фрагменти розрядів GSW та GPSW під час сну (Aliberti et al., 1994). Фокальні ІЕР можуть зустрічатися у $\geq 30\%$ пацієнтів із JME (Jayalakshmi et al., 2010; Usui et al., 2005).

Нині термін «епілептична енцефалопатія» (ЕЕ) замінює симптоматичну генералізовану епілепсію як поняття, що застосовують, коли сама епілептиформна активність призводить до серйозних когнітивних та поведінкових порушень більшою мірою, ніж можна очікувати від основної патології (наприклад, коркової мальформації) (Scheffer et al., 2017).

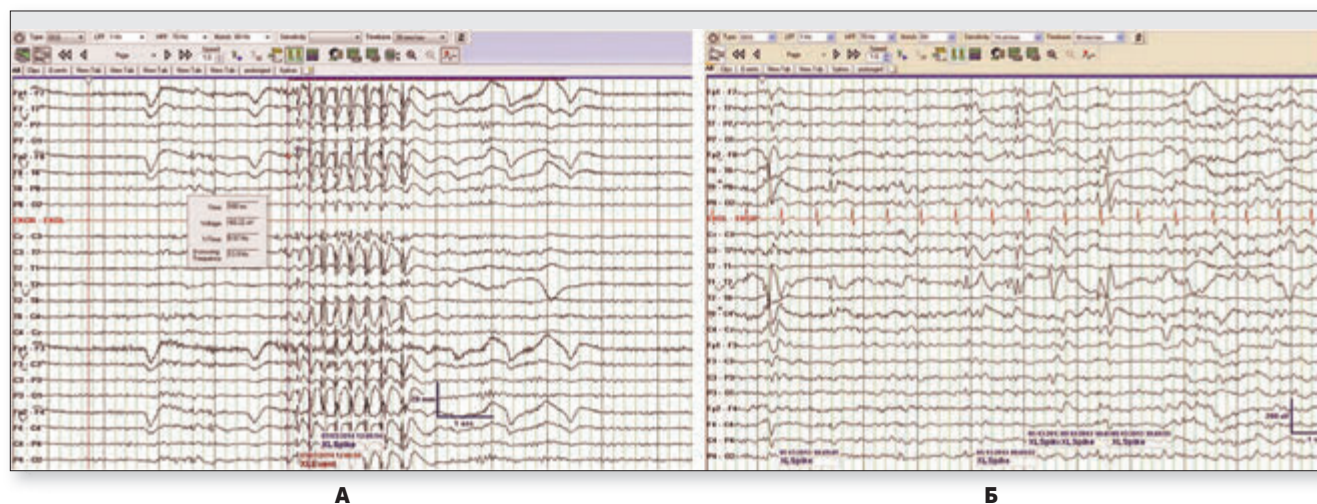


Рис. 1. А) Швидкий спалах спайк-хвилі у 18-річного пацієнта із GGE; Б) часті бітемпоральні ІЕР у 32-річного хворого, який пройшов дохірургічну оцінку щодо стійкої фармакорезистентної епілепсії

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Багато синдромів епілепсії, пов'язаних з ЕЕ, мають набуту та/або генетичну етіологію. Низка тяжких нападів розладів, що виникають безпосередньо через генетичну мутацію, часто асоційовані з дифузною або мультифокальною церебральною патологією. Також наявні дифузне уповільнення фонові активності ЕЕГ та вогнищеві або мультифокальні порушення. Можуть спостерігатися генералізовані ІЕР з інтервалом між спайками $\leq 2,5$ Гц (теж SSW). Деякі розряди SSW можуть з'являтися як тривалі прогони, що перебігають безсимптомно. В інших пацієнтів із нападами, пов'язаними з ЕЕ, буває важко диференціювати енцефалопатію, коли вона гостра, або навіть діагностувати неконвульсивний епілептичний статус (NCSE), якщо є часті генералізовані епілептиформні розряди (Kaplan, 2007).

Енцефалопатія з електричним епілептичним статусом під час сну — це ЕЕ з гетерогенними клінічними проявами, включно з когнітивними, руховими та поведінковими порушеннями в різних комбінаціях, на додаток до різних типів нападів, що корелюють із певним ЕЕГ-патерном. Він характеризується подовженою пароксизмальною спайк-хвильовою активністю, що значно активізується під час повільного сну (Tassinari et al., 2000). Певні пацієнти, в яких виявляють безперервні генералізовані епілептиформні розряди під час сну, мають набуту ЕЕ, пов'язану з віком, що має нейрокогнітивну регресію з/без явних судомних нападів. Таким чином, електричний епілептичний статус під час nonREM-фази сну виникає у момент клінічного погіршення (Sanchez Fernandez et al., 2012).

GPFA — інша епілептиформна патологія, яка виникає частіше під час nonREM-сну та переважно у пацієнтів з ЕЕ. GPFA проявляється як генералізовані розряди з активністю 15-25 Гц на ЕЕГ, що зазвичай пов'язані з генералізованими тонічними приступами, хоча іноді трапляються під час інших типів нападів (наприклад, атонічних). GPFA — ще одна характерна особливість, яка спостерігається у пацієнтів із синдромом Леннокса — Гасто. Інші симптоматичні форми генералізованої епілепсії у дорослих включають прогресуючі міоклонічні епілепсії (як-то хвороба Унферріхт — Лундборга та хвороба тілець Лафора). Хоча деякі особливості ЕЕГ можуть підказувати конкретний тип ЕЕ (наприклад, потиличні ІЕР при хворобі тілець Лафора, SSW при синдромі Леннокса — Гасто), як і GGE, жодна із закономірностей ІЕР не є специфічною для певного синдрому.

Фокальні епілепсії

Фокальні напади — найпоширеніший тип нападів у дорослих осіб з епілепсією. Початкові ЕЕГ виявили фокальні епілептиформні розряди у 44% зі 116 пацієнтів (60% із депривацією сну) в найбільш епілептогенному регіоні мозку — медіальній скроневій частці (King et al., 1998). Транзиторне когнітивне порушення було спочатку виявлено при потиличних ІЕР (Shimon, Erwin, 1989) як коротку когнітивну дисфункцію, що має пряме відношення до епізодів фокальної епілептиформної активності на ЕЕГ. Це слід відрізнити від хронічного ефекту в міжіктальному періоді від постіктального ефекту нападів та симптомів, що стосуються основної етіології (Aldenkamp, Arends, 2004).

Клінічні характеристики медіальної темпорально-дольової епілепсії (TLE) добре описані й досить однорідні, вони включають (French et al., 1993):

- порожній погляд;
- порушення усвідомлення;
- ороаліментарні автоматизми.

ЕЕГ може демонструвати фокальне уповільнення, яке виникає у вигляді скроневої інтермітуючої ритмічної дельта-активності, часто іпсілатерально початку нападу. Поверхнево-негативні передні темпоральні спайки або гострі хвилі мають місце у більш ніж 90% пацієнтів і зазвичай прогнозують сторону розвитку нападів (Williamson et al., 1993). Двосторонні незалежні ІЕР трапляються від третини до половини випадків (рис. 1Б) і збільшуються за допомогою довготривалих записів ЕЕГ (Tatum, 2012). Неокортикальна (латеральна) TLE демонструє клінічні особливості, що стосуються неокортексу (як-то афазія, зорова дисфункція тощо) і мають більшу схильність до розвитку двосторонніх конвульсій. Інтеріктальна ЕЕГ частіше характеризується середньочастотними ІЕР із широким просторовим розподілом по іпсілатеральній півкулі.

Лобна епілепсія (FLE) — друга за поширеністю форма вогнищеві епілепсії. Клінічна картина нерідко виглядає химерно, що представляє діагностичну проблему для лікаря. Імітаторами нападів можуть бути пароксизмальні неврологічні й не неврологічні події, парасомнії, а також психогенні неепілептичні напади. Фокальні ІЕР або фокальна швидка пароксизмальна активність спостерігається в 40-60% ЕЕГ у пацієнтів із FLE. Розряди можуть локалізуватися ближче середньої лінії або проявлятися як біфронтальні чи двосторонні розряди частіше, ніж в осіб із TLE. Можна помилково встановити неправильну локалізацію лобних нападів у скроневій області (Verma, Radtke, 2006).

Генералізовані ІЕР, які спостерігаються при FLE, можуть бути наслідком вторинної двосторонньої синхронізації з/без структурного ураження. Про це часто свідчить швидкий перехід ІЕР із вогнищевих до генералізованих.

Гострі розряди зустрічаються також під серединними електродами під час дрімоти та сну. Спайки середньої лінії з електрографічним максимумом на ЕЕГ над Fz, Cz або Pz можуть походити від мезіальної лобної чи тім'яної частки. ІЕР при епілепсії, що походить із заднього квадранта, який включає тім'яну частку, можуть бути невлотими (Salanova et al., 1995). Якщо ІЕР зустрічаються при епілепсії тім'яної частки, то бувають двосторонніми, помилково локалізованими (найчастіше у скроневій області) або навіть помилково латералізуватися. Аналогічно епілепсія потиличної частки має чітко визначені ІЕР у потиличних відведеннях менш ніж у 20% пацієнтів з ІЕР.

Методи активації під час ЕЕГ

Використання процедур активації, що слугують для виявлення порушень на ЕЕГ, є звичайним. Вони можуть бути корисними для пацієнтів, у яких діагноз епілепсії вже був запідозрений, або ж коли тип нападу чи синдрому неясний. HV та IPS — рутинні процедури активації, які застосовують у кожному стандартному записі скальпової ЕЕГ, щоб підвищити ймовірність виявлення ІЕР, особливо у GGE (Mendez, Brenner, 2006). Більшість даних свідчать, що процедури активації найбільш важливі у пацієнтів із GGE. Запис ЕЕГ при пробудженні після короткої дрімоти в поєднанні з IPS та HV може підвищити чутливість запису ІЕР у $\leq 90\%$ осіб із GGE, коли досягається фаза N1-N2 сну (Unterberger et al., 2001; Leach et al., 2006; Koutroumanidis et al., 2008).

Гіпервентиляція

HV — найдавніша процедура активації, яку застосовують під час ЕЕГ та досить широко, зокрема, у клінічній практиці (Binnie, Stefan, 1999). Існує чимало клінічних досліджень, які демонструють ефективність та безпеку HV під час ЕЕГ (Kane et al., 2014; Sciacun et al., 2015). HV звичайно проводять протягом щонайменше 3 хв, якщо тільки клінічні чи інші причини, як-от легенева хвороба, підвищений внутрішньочерепний тиск, серцеві захворювання, не перешкоджають процедурі (Sinha et al., 2016). Американське товариство клінічної нейрофізіології (ACNS), Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення надання медичної допомоги Великої Британії (NICE) та ILAE рекомендують HV як частину стандартного запису ЕЕГ (Sinha et al., 2016; Flink et al., 2002).

Сон

Сон — це найпотужніший і найкраще задокументований модулятор нападів та ІЕР, підтримуваний даними досліджень (Guaranha et al., 2009; Beniczky et al., 2012). Є дані про додаткові діагностичні показники ЕЕГ уві сні в пацієнтів, у яких підозрюють епілепсію. У ранніх випробуваннях було визначено діагностичну цінність ЕЕГ під час неспання і сну після депривації сну в осіб з епілепсією при вживанні протиепілептичних препаратів (ПЕП) та сну, спричиненого снодійними ліками, а також ЕЕГ уві сні після його депривації у пацієнтів із фокальною епілепсією (Degen, 1980; Degen et al., 1981).

У клінічній практиці широко застосовують:

- спонтанний сон;
- сон, спричинений медикаментами;
- позбавлення сну.

Комплексний взаємозв'язок між нападами та циклами сну або колюваннями, асоційованими зі сном, був визначений десятиліття тому (Kellaway et al., 1980; Steriade, Amzica, 2003). Звіти про додаткову діагностичну користь ЕЕГ під час сну значно варіюють (11-92%) через різницю у дизайні досліджень, популяції пацієнтів та оцінці результатів.

Фотостимуляція

Фоточутлива епілепсія — найвідоміша процедура активації. До ознак та симптомів, пов'язаних із рефлекторними фоточутливими епілепсіями, відносять міоклонії, абсанси, тремтіння повік та когнітивні порушення (Kasteleijn-Nolst Trenite et al., 1987, 2001). Фоточутливість виявляється на ЕЕГ у вигляді пароксизмальної епілептиформної відповіді на IPS. Пароксизмальні фоточутливі реакції виникають на ЕЕГ пацієнтів з/без спонтанних епілептиформних розрядів. Цю реакцію отримують за допомогою IPS, проведеного перед HV, або щонайменше через 3 хв після HV, коли очікується, що всі зміни ЕЕГ, пов'язані з HV, зникнуть (Sinha et al., 2016). Середня частота спалаху в 10-20 Гц найбільш провокаційна, та є ризик викликати напад GTC під час дії подразника. Тому спочатку слід використовувати частоти в нижньому діапазоні частот спалаху (Kasteleijn-Nolst Trenite et al., 2012).

Фотостимуляцію необхідно проводити у приміщенні з низьким рівнем освітлення. Лампу встановлюють на відстані ≥ 30 см від обличчя хворого. Повідомлялося, що сильно мерехтливі червоні вогні з довжиною хвилі близько 700 нм викликають вищий рівень провокації пароксизмальних фоточутливих реакцій, ніж стандартний білий стробоскопічний IPS у фоточутливих пацієнтів (Takahashi et al., 1999). Відсоток випадків з ЕЕГ-доказами світлочутливості істотно варіює у різних випробуваннях (Quirk et al., 1995). Фоточутливість залежить від віку, є найвищою у пізньому дитинстві й ранньому підлітковому віці та, за даними деяких досліджень, частіше зустрічається в жінок (Kasteleijn-Nolst Trenite, 1989).

Специфічні активаційні процедури для конкретного пацієнта

Для деяких осіб із рефлекторною епілепсією можна застосовувати конкретні методи активації. Використання методики активації, адаптованої до індивіда, з унікальними подразниками, які раніше призводили до нападів, буває інформативним. Адже пацієнти з рефлекторною епілепсією можуть мати нормальні записи ЕЕГ, якщо під час процедури не застосовують індивідуальні методи активації. Хворі на GGE поділяють багато цих ознак рефлекторної епілепсії, та специфічні для пацієнта методи провокації (наприклад, читання, розмова, письмо, рахунок та маніпулювання предметами, як-то кубик Рубіка) можуть мати важливе діагностичне значення, що значною мірою підтримано даними низки досліджень (Koepp et al., 2016).

Телевізійна епілепсія та напади, спровоковані електронними іграми, відіграють певну роль у рефлекторній епілепсії, пов'язаній із фоточутливістю (Harding et al., 1994; Quirk et al., 1995). Епілепсія читання — ще одна визнана рефлекторна епілепсія (Koutroumanidis et al., 1998). Загальні та специфічні тригери разом можуть бути провокувальними у деяких хворих (Woods, Gruenthal, 2006; El Bouzidi et al., 2010). Використання більш інклюзивного подразника, що провокує напад, відображає специфічні фактори, асоційовані з рефлекторними нападами.

ЕЕГ та лікування

Прогнозування рецидиву нападів у пацієнтів із першим епізодом та успішну реакцію на обрані ПЕП визначають за електроклінічними ознаками (Perucca, Tomson, 2011; Bergey, 2016). Спровоковані (гострі симптоматичні) напади корелюють із кращим прогнозом і меншим ризиком рецидиву, ніж неспровоковані. За неспровокованого першого нападу показано, що епілептиформна ЕЕГ збільшує ймовірність того, що напади повторяться (Krumholz et al., 2015). ЕЕГ з епілептиформними порушеннями асоційована з відносним зростанням ризику рецидиву нападів за 1-5 років у 2,16 (95% довірчий інтервал 1,07-4,38) порівняно з аналогічним у пацієнтів, які не мають таких порушень (Hauser et al., 1990). Застосування ПЕП сприяє кращому прогнозу щодо досягнення відсутності приступів у хворих з одиничним неспровокованим епізодом та патологічною ЕЕГ за наявності неврологічного дефіциту. Це дозволяє знизити ризик рецидиву протягом трьох років із 72 до 50% (Kim et al., 2006).

Вогнищеві порушення, які були неепілептиформними, не передбачали розвитку рецидивів нападів у дослідженні за участю дорослих пацієнтів з епілепсією (Hauser et al., 1982). Однак інші повідомлення про неепілептиформні відхилення ЕЕГ після першого приступу суперечать одне одному, що свідчить про вищий ризик за нормальної нейровізуалізації (Hauser et al., 1982; Shinnar et al., 1996, 2000; Hirtz et al., 2003; Krumholz et al., 2015).

Користь ЕЕГ для прогнозування рецидиву нападів перед початком зниження доз ПЕП у пацієнтів у ремісії є більш спірним (Chadwick, 2006). Коли хворі досягають тривалого контролю за допомогою ПЕП (відсутність нападів протягом 2-5 років), зменшення доз та можливе скасування препаратів можуть запобігти розвитку хронічних побічних ефектів через тривале використання ПЕП. У пацієнта з генералізованими нападами наявність GPSW на ЕЕГ перед спробою відміни ПЕП свідчить про більшу ймовірність рецидиву нападів та, отже, може посилити необхідність продовження терапії. І навпаки, вогнищеві центрально-скроневі розряди на ЕЕГ здорових молодих осіб спостерігаються при самообмежених епілепсіях, таких як доброякісна дитяча епілепсія з центрально-скроневими спайками, що зазвичай добре відповідає на ПЕП.

Є докази, що перш ніж припиняти лікування ПЕП, необхідно зачекати щонайменше два роки без нападів (Peters et al., 1998; Callaghan et al., 1988; Medical Research Council, 1991). Також наявні дані щодо сприятливого прогнозу для контролю нападів при регресуванні епілептиформної активності (Yamada et al., 2014). Деякі пацієнти із GGE (наприклад, із JME) потребують продовження лікування незважаючи на тривалу відсутність нападів. Навіть коли хворим вдається успішно застосовувати ПЕП упродовж 4-5 років, вони можуть бути схильні до значного ризику виникнення рецидивів за наявності стійких порушень ЕЕГ (Buna, 1998; Gavvala, Schuele, 2016).

Показано, що аномальна ЕЕГ після успішного оперативного втручання із приводу епілепсії прогнозує повторне виникнення нападів після відміни ПЕП (Jeha et al., 2006; Rathore et al., 2011). Тривалий моніторинг ЕЕГ порівняно зі стандартною процедурою може збільшити значення ІЕР і бути кращим при прогнозуванні відновлення лікування (Verrotti et al., 2000). Отже, успішне скасування ПЕП залежить від термінів зменшення доз препаратів, точної класифікації синдрому епілепсії та тривалості запису ЕЕГ (Chadwick, 2006; Schmidt, Schachter, 2014; Verrotti et al., 2000).

ЕЕГ критичних станів

Невідкладну, або негайну ЕЕГ, що значною мірою впливає на лікування, часто виконують для виключення несудомних нападів та NCSE (Leitinger et al., 2016). Водночас до дослідження 45% випадків підозри на малопомітний епілептичний статус були підтверджені невідкладною ЕЕГ, та після встановлення діагнозу терапію було змінено у 46,6% (Praline et al., 2007).

Ретроспективне дослідження використання екстреної ЕЕГ у ВІТ показало, що зміни у призначенні ПЕП відбулися у 1/8 пацієнтів (Varelas et al., 2004). Якщо поодинокі напади не прогнозували поганого результату, наявність статусу міоклонічних нападів асоціювалася з поганими наслідками та смертю у стаціонарі (Zandbergen et al., 2006; Wijdicks et al., 2006).

Пролонгована ЕЕГ у виявленні та прогнозуванні нападів

На сьогодні розроблені різноманітні технології та методи для виявлення триваючих нападів у пацієнтів з епілепсією (Ramgoral et al., 2014). Існують системи детекції нападів на основі ЕЕГ, де сигнали отримують, обробляють, визначають кількісно, моделюють та класифікують за допомогою різних комп'ютерних алгоритмів із багатьма розробленими для застосування в режимі реального часу. Точні системи виявлення повинні надійно визначати, як і коли відбувається напад. Наявні на даний час системи ЕЕГ використовують датчики, що підходять для всіх вікових груп і включають одно- та багатоканальні записи. Більшість із них може адаптуватися як до шкірного покриву, так і до внутрішньочерепної ЕЕГ та вміщати алгоритми і програмне забезпечення, ґрунтовані на ІЕР, що здатні виконувати моделювання нападу в стаціонарних та амбулаторних умовах.

Амбулаторний моніторинг ЕЕГ

Амбулаторна ЕЕГ є на 51–65% дешевшою, ніж стаціонарний 24-годинний відео-ЕЕГ-моніторинг, і менш обмежувальною для пацієнтів. Адже така процедура дозволяє оцінювати хворих у природному середовищі під дією щоденних тригерів нападів (Schomer, 2006). Загальом результати попередніх випробувань свідчать про те, що амбулаторна ЕЕГ є ефективною і може надати аналогічну діагностичну інформацію, що й стаціонарна (Ebersole, Leroy, 1983). У більш ранніх дослідженнях відповідність амбулаторної процедури рутинній скальповій ЕЕГ при виявленні епілептиформних аномалій становила 77%, при фокальних ІЕР — 79%, генералізованих — 100% (Ebersole, Leroy, 1983). Пролонгований запис ЕЕГ продемонстрував вищу результативність, за дводенний період було зареєстровано 95% ІЕР (Faulkner et al., 2012). У 180 хворих на епілепсію середній період до появи першого ІЕР був близько 5 год, і генералізовані ІЕР виникали значно раніше, ніж фокальні. В іншому звіті зазначено, що 68% із 324 послідовних ЕЕГ дали позитивні результати, внаслідок чого лікування було змінено у 51%, діагноз встановлений у 22% та попередній уточнений у 29% випадків.

Тривалий відео-ЕЕГ-моніторинг

Довгострокові засоби ВЕМ (зокрема відео-ЕЕГ-кабінети) застосовують, щоб співвіднести клінічну семіологію нападів та відповідні зміни ЕЕГ. ILAE рекомендує тривалий ВЕМ, коли існує діагностична невизначеність щодо (Velis et al., 2007):

- класифікації нападів або синдрому епілепсії;
- кількісної оцінки приступів;
- електроклінічної характеристики нападів перед операцією із приводу епілепсії.

Діагностична користь ВЕМ варіює у широких межах (19–75%) і залежить від способу визначення користі та відбору оцінюваних пацієнтів (Alving, Beniczky, 2009; Deacon et al., 2003). Відео може бути дієвим засобом доповнення описів нападу, але не у змозі підтвердити остаточний діагноз без запису ЕЕГ, адекватно документувати частоту нападів (включно з епілептичним статусом) або відбирати кандидатів для хірургічного лікування епілепсії (Beniczky et al., 2012; Velis et al., 2007).

Довгострокові ВЕМ реєструють ІЕР протягом перших 72 год у більшості хворих на епілепсію відповідно до проспективних та великих ретроспективних досліджень (Werhahn et al., 2015). Крім того, важливим є документування конкретних патернів виникнення ІЕР під час сну або порушення його архітектури в осіб з епілепсією. У випробуванні Saab та Gotman (2005) система з використанням алгоритмів для виявлення нападів епілепсії під час ВЕМ із записом скальпової ЕЕГ показала чутливість >75%, при цьому рівень хибнопозитивного результату був низьким.

Поеднання полісомнографії з ЕЕГ, використання повного ЕЕГ-монтажу та відео особливо корисне для діагностики нічних пароксизмальних подій і можливості відиференціювати первинні порушення сну та епілептичні напади в осіб з епілепсією. Якщо у хворих на епілепсію є скарги на проблеми зі сном або надмірну денну сонливість, рекомендоване проведення добової чи циркадної реєстрації для синхронізації електроклінічних патернів на ЕЕГ під час полісомнографії (Velis et al., 2007; Bubrick et al., 2014).

Диференційний діагноз

Симптоми нападів у хворих на епілепсію різноманітні. Встановлення остаточного діагнозу може бути складним, враховуючи проведення диференційного діагнозу. Однак у значної кількості пацієнтів, які лікуються із приводу епілепсії, насправді немає епілептичних нападів під час проведення ВЕМ. Диференційна діагностика приступів, які виникають періодично, є найчастішою причиною, через яку хворих направляють на ВЕМ (Binnie et al., 1981; McBride et al., 2002; Ghougassian et al., 2004; Alving, Beniczky, 2009). Метааналіз 135 досліджень щодо ВЕМ показав, що 59% пацієнтів були направлені з діагностичною метою (Sauro et al., 2014).

У ~20–30% випадків неепілептичні події були діагностовані на основі результатів ВЕМ (Alsaadi et al., 2004; Benbadis et al., 2004; Alving, Beniczky, 2009; Friedman, Hirsch, 2009). Переважна більшість цих хворих мали психогенні неепілептичні напади. Для їхнього опису в літературі використано багато різних термінів (Brigo et al., 2015). Серед найпоширеніших неепілептичних пароксизмальних подій, виявлених при ВЕМ, варто відзначити (McBride et al., 2002; Friedman, Hirsch, 2009):

- синкопи або близькі до непритомності стани;
- порушення сну (каталепсія, парасомнія);
- транзиторні ішемічні атаки у дорослих.

Особливо важко відрізнити нічну FLE від парасомній і рухових порушень (Derry et al., 2009).

Основою ефективності ВЕМ у диференційній діагностиці хворих на епілепсію є реєстрація ЕЕГ-патерну, записаного під час типового епізоду. В осіб із неепілептичними приступами ЕЕГ під час клінічного епізоду не відрізняється від фонового запису, та не реєструються іктальні зміни ЕЕГ, які мають місце при епілепсії. Характерний для пацієнта клінічний епізод, що виникає з ознаками тривалої втрати свідомості, незважаючи на наявність нормального фізіологічного альфа-ритму на ЕЕГ з/без атипової семіології, по суті, є підтвердженням неепілептичної події (Benbadis et al., 2004).

Класифікація та кількісна оцінка нападів

Класифікація повинна враховувати результати таких процедур, як ЕЕГ та нейровізуалізація, разом з іншими дослідженнями, що вивчають основну етіологію епілепсії, адже вона часто має значні наслідки для лікування (Scheffer et al., 2017). Вплив інтерпретації ЕЕГ на лікування спостерігався у ретроспективному дослідженні, коли у 70% пацієнтів із GGE після ВЕМ було виявлено, що вони приймали невідповідні ПЕП. Це негативно впливало на контроль нападів та могло призвести до псевдорезистентності до ліків (Benbadis et al., 2003; Schmidt, 2009).

Хоча ЕЕГ зазвичай використовують для підтвердження клінічного діагнозу епілепсії, ВЕМ може знадобитися для класифікації типу нападів, епілепсії чи епілептичного синдрому. Семіологічна класифікація нападів — надійний метод, який застосовують під час амбулаторних відвідувань (Blume et al., 2001). Кількісне визначення частоти й тяжкості нападів неминуче під час перевірки задекларованої частоти нападів. Окрім того, ЕЕГ можна використовувати для оцінки ефективності терапії в осіб з епілепсією. Тривалий амбулаторний ВЕМ надійніше кількісно визначає частоту нападів порівняно з анамнестичними даними хворих на епілепсію (Stefan et al., 2011). При генералізованій епілепсії у пацієнтів із тяжкою формою це може бути корисним.

Дохірургічна оцінка

Хірургічна операція — єдиний метод лікування, що сприяє повному припиненню нападів у пацієнтів із фармакорезистентною вогнищевою епілепсією (Wiebe et al., 2001; Engel et al., 2003). Оцінка ВЕМ на основі скальпового запису (фаза I) є невід'ємним компонентом передхірургічної оцінки фармакорезистентної епілепсії. Збігу ІЕР на інтеріктальній ЕЕГ та вогнищевої патології на магнітно-резонансній томографії (МРТ) мозку часто достатньо для прогнозування припинення нападів після резекційної операції при TLE (Polkey, 1994; Diehl, Luders, 2000; Blume, 2001). Тому оцінку скальпової передхірургічної ЕЕГ часто застосовують для ідентифікації пацієнтів зі співпадаючими патернами.

Під час скальпового ВЕМ різні джерела можуть виробляти однакові епілептиформні елементи та не відображати місце епілептогенезу (Ebersole, 1999; Tao et al., 2007). Лише 20–30% вогнищевих нападів без порушення свідомості видно на скальповій ЕЕГ під час нападу через обмежений об'єм або відстань від записуючих скальпових електродів (Palmini, Gloor, 1992; Sirven et al., 1996). З іншого боку, зміни скальпової ЕЕГ спостерігаються при 85–95% вогнищевих нападів із порушенням свідомості (Verma, Radtke, 2006). У дослідженні Foldvary et al. (2001) було локалізовано приблизно дві третини нападів, а одна третина — ні (22% нелокалізованих / нелатералізованих та 4 і 6% неправильно локалізованих або латералізованих відповідно).

Скальповий ЕЕГ-моніторинг при скроневої епілепсії

TLE — найпоширеніша форма вогнищевої епілепсії у дорослих. Хоча найчастіше напади походять від мезіальних структур скроневої частки, приблизно у 10% хворих на TLE вони виникають із латерального неокортексу (Schramm et al., 2001). Роль скальпового ВЕМ підтверджує діагноз TLE і відіграє вирішальну роль у хірургічному лікуванні, оскільки пацієнти часто резистентні до препаратів (Engel et al., 2003).

Дослідження підтвердили, що при TLE наявність латералізованих скроневи ІЕР або сповільнення з високим ступенем надійності може передбачити локалізацію завдяки скальповій ЕЕГ (Blume et al., 1993; Pataia et al., 1998). Бітемпоральні спайки наявні на стандартній скальповій ЕЕГ приблизно у третини пацієнтів із TLE. Хоча інвазивні записи ЕЕГ демонструють, що в більшості випадків напади виникають переважно з однієї скроневої частки (Engel et al., 2003; Tatum, 2012).

У ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів із мезіальним темпоральним склерозом встановлено, що 47,1% стандартних скальпових ЕЕГ-записів були нормальними або мали неспецифічні особливості, хоча депривація сну покращувала діагностику (Dericioglu et al., 2010). У більш давньому випробуванні іктальні зміни ЕЕГ рідко виявлялися при клінічних нападах, проте латералізоване нарощування ритмічної активності на ЕЕГ під час нападу спостерігалось у 80% пацієнтів (Risinger et al., 1989). Однак у 13% змін скальпової ЕЕГ було відзначено на протилежній до вогнища сторони, як згодом показали глибинна ЕЕГ та резекція. У дослідженні скальпової інтракраніальної іктальної ЕЕГ регулярний нижньо-скроневи ритм 5 та 9 Гц у передньобазальній скроневої частці був найбільш специфічним для нападів, які починаються з гіпокампальної області (Ebersole, Pacia, 1996).

Для неокортикальної TLE характерні:

- уповільнена ритмічна дельта-активність при настанні нападів;
- ширший півкулевий розподіл;
- швидке поширення;
- менша тривалість на іктальній ЕЕГ.

Постіктальне уповільнення може спостерігатися у 70% приступів та є менш відповідним, ніж початок нападу, щодо відображення місця та сторони його появи (Ebersole, Pacia, 1996). На відміну від цього, відповідне постіктальне сповільнення виявилось надійною знахідкою в інших дослідженнях (Williamson et al., 1993).

Користь і надійність скальпової ЕЕГ при ідентифікації та відборі пацієнтів із фармакорезистентною TLE, придатних до хірургічного втручання, було встановлено у двох рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких порівнювали ефективність медикаментозної терапії з хірургічним лікуванням (Wiebe et al., 2001; Engel et al., 2012). ЕЕГ-картина при мезіальній TLE внаслідок склерозу гіпокампа показала, що ритмічна тета-активність була найчастішим патерном, який спостерігається при початку нападів, і корелювала з успішними хірургічними результатами (Sirin et al., 2013). У дослідженні Tatum et al. (2008) ритмічна іктальна тета-активність являла собою предиктор відсутності нападів після оперативного втручання у пацієнтів із TLE та нормальною МРТ.

У пацієнтів із нелокалізованими/нелатералізованими або незалежними двосторонніми місцями початку нападів частіше виникали післяопераційні приступи, ніж в осіб з одностороннім місцем появи нападу на ЕЕГ (Dericioglu, Saygi, 2008). Проспективне дослідження King-Stephens et al. (2015) за участю 82 хворих на двосторонню мезіальну TLE за допомогою внутрішньочерепної амбулаторної електрокортикографії (ЕCoG) зафіксувало перший електрографічний напад контрлатерально початковому в середньому за 41,6 дня (медіана — 13 днів, діапазон — 0–376 днів) приблизно у третини пацієнтів. Це ілюструє зміну латералізації нападів у осіб із бітемпоральною епілепсією.

Моніторинг скальпової ЕЕГ при екстратемпоральній епілепсії

Міжіктальна скальпова ЕЕГ екстратемпоральної епілепсії (ETLE) є більш складною та неоднорідною, ніж у пацієнтів із TLE. Вона часто буває нормальною або нелокалізованою (Westmoreland, 1998). Іктальний запис ЕЕГ при ETLE демонструє меншу тривалість нападів, відсутність постіктальних змін ЕЕГ та більші труднощі при визначенні сторони нападів порівняно з епілепсіями скроневої частки (Walczak et al., 1991). Крім того, повідомлялося про відсутність ІЕР при стандартній ЕЕГ та навіть тривалому ВЕМ як особливість ETLE, яка спостерігається у 30% пацієнтів (Stuve et al., 2001). Коли ІЕР виявлені при мезіальній FLE, визначення їхньої сторони може бути помилковим. Локалізована повторювана епілептиформна активність була дуже прогностичною для латерального FLE (Foldvary et al., 2001).

У дослідженні пацієнтів із FLE та TLE виявлено, що між-приступна ритмічна активність серединної лінії спостерігалася у 48% осіб із FLE (у 62% цих випадків ІЕР не реєстрували). Нещодавно проведене випробування показало, що цінну інформацію із приводу латералізованої чи регіональної повільної активності або ж латералізованих або регіональних спайок можна отримати за допомогою аналізу постіктальної ЕЕГ приблизно у 40% хворих на FLE (Whitehead et al., 2016). Наявність резидуальних ІЕР на післяопераційній ЕЕГ віщувало поганий результат, коли ІЕР виникали як у спокої, так і уві сні. Це спостерігалось вже через два місяці після операції (Di Gennaro et al., 2012).

ЕЕГ та локалізація джерела

Існують надійні докази щодо точності ЕЕГ-візуалізації джерел (ESI) при передхірургічній оцінці як скроневи, так і позаскроневи вогнищ (Brodbeck et al., 2011; Megevand et al., 2014; Rikir et al., 2014; Lascano et al., 2016). Точність коливалася від 67 до 88%, позитивне значення прогнозу — від 80 до 97%, негативне — від 43 до 61%. У дослідженні Beniczky et al. (2013) аналізували іктальні розряди, в інших — ІЕР. У більшості випробувань використовували усереднення для збільшення відношення сигналу/шуму ІЕР (Mallia et al., 2016).

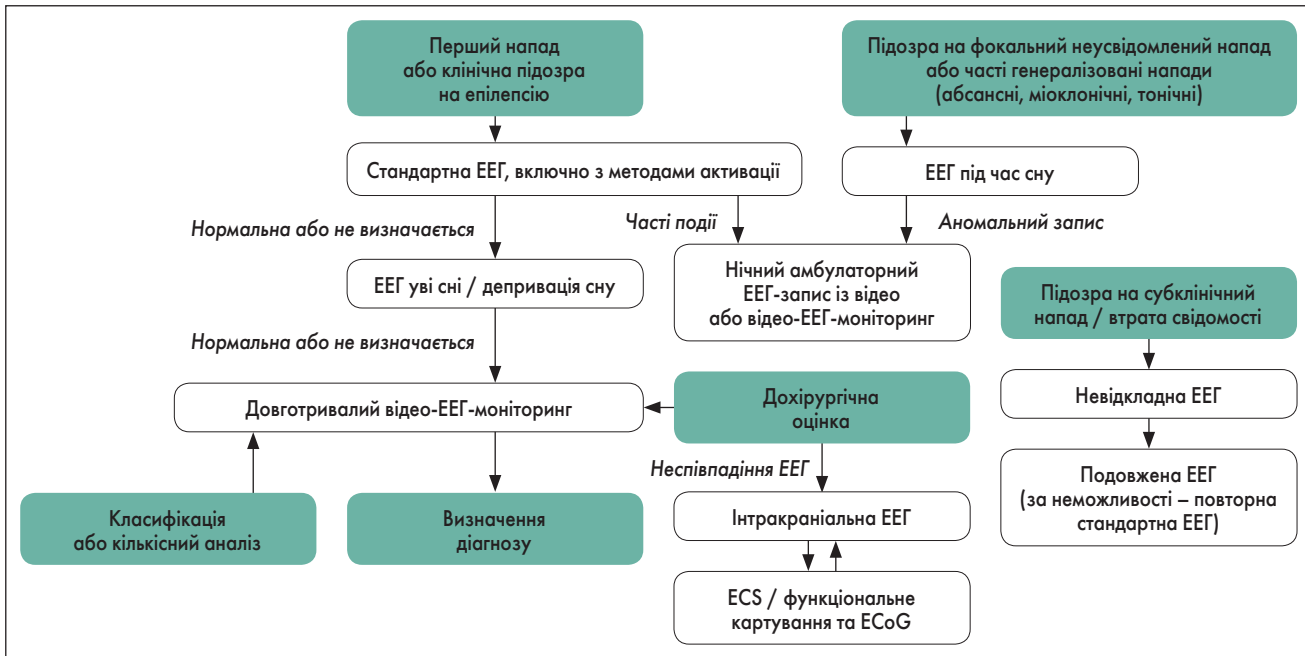


Рис. 2. Алгоритм підходу до використання ЕЕГ для діагностики та моніторингу нападів

ESI було отримано та оцінено з моделі голови на основі індивідуальної МРТ головного мозку (Megevand et al., 2014; Rikic et al., 2014; Lascano et al., 2016; Maliia et al., 2016), в індивідуальній та шаблонній моделях голови (Brodbeck et al., 2011) та лише шаблонній (Beniczky et al., 2013) (рис. 2). У кількох дослідженнях застосовували моделі з розподіленими джерелами (Brodbeck et al., 2011; Beniczky et al., 2013; Megevand et al., 2014; Lascano et al., 2016), в одному – еквівалентні поточні диполі (Maliia et al., 2016), ще в одному – обидва методи (Rikic et al., 2014). Точність ESI була вищою, коли ЕЕГ-масиви значущої щільності (128–256 електродів) та окрему модель голови використовували відносно масивів ЕЕГ низької щільності, що включали 32 електродів та моделі шаблону голови (Brodbeck et al., 2011). Поєднання МРТ та ESI з високою щільністю засвідчило найвище прогностичне значення післяопераційної відсутності нападів (Lascano et al., 2016).

Клінічну користь ESI у передхірургічній оцінці було розглянуто у двох дослідженнях (Boon et al., 2002; Maliia et al., 2016). У проспективній серії зі 100 кандидатів на хірургічне лікування іктальна ESI могла бути виконана у 31%, а у 14% це виявилось ключовим елементом у процесі прийняття хірургічних рішень (Boon et al., 2002). На додаток, це вплинуло на прийняття рішень у кожного пацієнта, в кого іктальна ЕЕГ цілком збігалася з МРТ, у 50%, коли іктальна ЕЕГ не повністю відповідала МРТ, та у 83%, коли іктальна ЕЕГ не збігалася з МРТ. ESI мала високу цінність у МРТ-негативній підгрупі, де вона правильно окреслила сублобарні локалізації у 73% хворих (Rikic et al., 2014). Тому ESI є налагодженим методом в осіб з епілепсією і більше не вважається експериментальною процедурою. Нещодавно проведене дослідження Європейських центрів хірургії епілепсії показало, що лише у 38% із них дану методику включено до хірургічного обстеження (Rikic et al., 2014). Це вказує на прогалину в клінічному застосуванні ESI та необхідність розробки кваліфікованої навчальної програми для включення даної допоміжної процедури в передхірургічне обстеження пацієнтів з епілепсією.

Внутрішньочерепний моніторинг ЕЕГ

Інтракраніальна ЕЕГ здатна виявляти сигнали мозку з надзвичайно високим співвідношенням сигналу/шуму. Отже, вона менш сприйнятлива до артефактів та має високу просторову й часову роздільну здатність, що сприяє більш ранньому виявленню нападів порівняно зі скальповою ЕЕГ (Hill et al., 2012). Методи реєстрації інтракраніальної ЕЕГ включають глибинні електроди, субдуральні сітки та смужки, овальні отвори електродів та епідуральні гачки, що використовують окремо або в поєднанні для уточнення гемісферної латералізації та між-/внутрішньолобарної локалізації.

Метою цієї процедури є (Brna et al., 2015; Jayakar et al., 2016):

1. Диференціація регіональної, лобарної та мультилобарної локалізації.
2. Визначення сторони виникнення нападів (наприклад, мезіальне скроневе ураження).
3. З'ясування подвійної патології з виявленням більш ніж однієї зони виникнення нападів.
4. Визначення глибоко розташованих або міжпівкульових кортикальних джерел, коли ураження не виявлене на МРТ мозку.

Інтракраніальну ЕЕГ також використовують для усунення суперечливих неінвазивних даних та проведення досліджень електричної кортикальної стимуляції (ЕКС), які функціонально відображають виразні коркові функції.

Електрокортикографія

ЕСоГ застосовують у межах передхірургічної оцінки пацієнтів із фармакорезистентною епілепсією. Основною перевагою ЕСоГ є те, що вона дозволяє уникнути дискомфорту,

ризиків і витрат на поетапну імплантацію та екстраопераційний моніторинг інтракраніальної ЕЕГ. Метою ЕСоГ є запис ЕЕГ із датчиків, хірургічно розміщених безпосередньо на поверхні мозку або імплантованих у глибоко розташовані ділянки кори. Дана процедура слугує для виявлення передопераційних ІЕР при застосуванні ЕСоГ безпосередньо у приміщенні операційної або зони виникнення нападу під час досліджень, де хронічні інвазивні електроди використовують при ВЕМ.

Окрім запису ЕЕГ, ЕСоГ застосовують як доповнення під час функціонального картування мозку за допомогою ЕКС. Також дана методика допомагала визначити постхірургічний прогноз з урахуванням можливості післяопераційних нападів, що ґрунтувалося на реєстрації стійких та нових ІЕР після резекції епілептогенної тканини. Використання ЕСоГ для оцінки частоти міжіктальних спайків за допомогою субдуральних електродів пов'язане із двозначністю, яка виникає через обмеження щодо того, де розміщувати електроди. Крім того, ІЕР мають обмежену здатність ідентифікувати зону першої появи нападів (Asano et al., 2009). Хоча ЕСоГ може бути записано позаопераційно із застосуванням хронічних внутрішньочерепних електродів, зазвичай це стосується інтраопераційної реєстрації.

Функціональне картування

ЕКС проводять в осіб з епілепсією у стані неспання для виявлення функціональних ділянок кори головного мозку. Процедура може здійснюватися за допомогою внутрішньочерепних електродів під час ВЕМ або хірургом, який використовує ручний стимулятор в операційній. Електричну стимуляцію мозку застосовують для отримання функціональної карти активності кори з метою окреслення безпечних меж резекційної хірургії. Методику виконують внутрішньо- або позаопераційно, зазвичай через субдуральні електроди, вклені у спеціальні сітки чи смужки.

Тривалий ЕЕГ-моніторинг при нападах за критичних станів

Є докази, що тривала ЕЕГ надає важливу діагностичну інформацію для визначення клінічних ознак нападів. Ці дані, ймовірно, допомагають виявляти неконвульсивні випадки у тяжкохворих. У проспективному дослідженні під час оцінки частоти NCSE після контролю судомного епілептичного статусу було зафіксовано 48% пацієнтів, які мали постійні електрографічні судоми, 14% – NCSE (DeLorenzo et al., 1998). Автори з'ясували, що у хворих ВІТ напади та періодичні розряди частіше виникали при сепсисі, ніж інших станах (Oddo et al., 2009). У хірургічному ВІТ неконвульсивні напади були виявлені у 16%, а NCSE – у 5% пацієнтів. У найбільшому випробуванні, присвяченому електрографічним нападам у дорослих із гострими станами, напади спостерігалися у 19% із 570 учасників (Claassen et al., 2004). У 56% випадків перші напади виникали протягом однієї години після початку тривалого ЕЕГ-моніторингу, і цей відсоток збільшився до 82, 88 та 93% протягом 12, 24 та 48 год відповідно.

У масштабному ретроспективному дослідженні за участю 625 дорослих із гострими станами розряди було виявлено у 27% під час тривалого ЕЕГ-моніторингу, при цьому частіше – швидко (<30 хв) (Westover et al., 2015). Інші великі когортні дослідження пацієнтів, які мали змінений психічний статус і потребували негайної неврологічної допомоги, продемонстрували аналогічну кількість осіб із неконвульсивними нападами (Young, Campbell, 2005). Таким чином, отримані дані свідчать про те, що тривалий ЕЕГ-моніторинг має клінічно цінне значення для виявлення неконвульсивних нападів, особливо у тяжкохворих.

Узагальнені рекомендації на основі доказів високого рівня

1. Наявність ІЕР на стандартній ЕЕГ прогнозує високий ризик рецидиву після першого нападу
2. Наявність ІЕР на стандартній ЕЕГ в осіб із контрольованою епілепсією може передбачити вищий ризик виникнення рецидиву нападів після зниження доз ПЕП
3. ЕЕГ допомагає класифікувати тип нападів (фокальний або генералізований), коли у записі зустрічаються ІЕР
4. ВЕМ може забезпечити остаточний діагноз у більшості осіб з епілепсією, коли реєструються напади
5. ВЕМ дієвий при оцінці результатів хірургічного лікування
6. Тривалий ЕЕГ-моніторинг є корисним доповненням до діагностики та кількісної оцінки нападів, особливо у тяжкохворих

Застосування тривалої ЕЕГ є корисним доповненням для діагностики епілептиформної активності, включно з неконвульсивними нападами при гострих неврологічних станах, таких як:

- травматичне ураження мозку (Vespa et al., 1999; Ronne-Engstrom, Winkler, 2006; Amantini et al., 2009);
- субарахноїдальний крововилив (Claassen et al., 2003, 2005);
- внутрішньочерепний крововилив (Vespa et al., 2003; Claassen et al., 2007);
- гіпоксія після зупинки серця (Rossetti et al., 2007);
- моніторинг лікування терапевтичною гіпотермією (Legriel et al., 2009; Rittenberger et al., 2012; Knight et al., 2013);
- інфекції ЦНС (Claassen et al., 2004; Carrera et al., 2008).

Висновки

Для більшості пацієнтів діагноз епілепсії ґрунтується на ретельному анамнезі та фізикальному обстеженні. Однак опис семіології, що надається свідками нападу (включно із членами родини), може бути помилковим (Deacon et al., 2003). Стандартна скальпова ЕЕГ є найбільш корисним тестом при оцінці можливої епілепсії, хоча у країнах, що розвиваються, послуги ЕЕГ бувають обмеженими (Meinardi et al., 2001). Є вагомні докази того, що в осіб із першим неспровокованим нападом ЕЕГ з однозначними ІЕР допомагає встановити діагноз епілепсії.

Стандартні записи ЕЕГ повинні тривати принаймні 20 хв, із методами активації для покращення результату діагностики. Якщо стандартні записи ЕЕГ не фіксують порушень, користь можуть збільшити додаткові методи записів ЕЕГ. Запис ЕЕГ уві сні підвищує можливість виявлення відхилень. Довготривалий ВЕМ здатний документувати взаємозв'язок між пароксизмальною семіологією та ЕЕГ і синхронізувати сигнали з декількох генераторів, зокрема ЕЕГ, електрокардіографії та електроміографії. ВЕМ особливо корисний для диференціальної діагностики пацієнтів із приступами, класифікації типів нападів, кількісного визначення їхньої частоти та оцінки електроклінічних проявів при передхірургічному обстеженні.

Складніші методи, такі як локалізація джерела при екстра-темпоральній епілепсії, можуть впливати на прийняття хірургічних рішень і мати додаткову цінність у процесі оцінки осіб із фармакорезистентною фокальною епілепсією. У тяжкохворих тривалий ЕЕГ-моніторинг є незамінним для діагностики електрографічних нападів та виявлення NCSE.

Підхід до використання ЕЕГ у діагностиці та моніторингу пацієнтів з епілепсією забезпечується алгоритмом, представленим на рисунку 2. Із прогресом амбулаторного ЕЕГ-моніторингу телемедицина, комп'ютерні телефонні інтерв'ю та перегляд домашніх відео – нові підходи до діагностики та ведення осіб з епілепсією та епілептичними синдромами (Bingham, 2002; D'Souza et al., 2010; Chen et al., 2008). Вони можуть покращити рутинний підхід до клінічної діагностики в розвинених та слабборозвинених країнах. Аналогічно, надання висновків ЕЕГ може стати автоматизованим для підвищення відтворюваності результатів ЕЕГ та своєю чергою поліпшити ведення пацієнтів і допомогти при проведенні клінічних досліджень (Beniczky et al., 2013; Kaplan, Benbadis, 2013; Tatum et al., 2016). У міру просування комп'ютеризації та інженерних технологій усуваються технічні бар'єри, що дозволяє робити записи з більшої кількості електродів, меншого розміру контактів та різних частот запису поза тими, що зазвичай використовують у стандартній скальповій ЕЕГ упродовж останніх 80 років (Bragin et al., 2002).

Підготували Г.О. Войтюк, Л.Б. Мар'єнко, А.Є. Дубенко, П.Г. Зубов

Матеріал опублікований за підтримки Української протиепілептичної ліги та Української асоціації клінічних нейрофізіологів

UA-LEVI-PUB-102020-056

Коли хвороба Паркінсона виходить з-під контролю

Нині неврологічні розлади є провідною причиною інвалідизації у всьому світі, при цьому старіння збільшує тягар нейродегенеративних розладів, зокрема хвороби Паркінсона (ХП). ХП є досить поширеним захворюванням, на яке страждає близько 10 млн осіб у світі. Водночас можливості лікування пацієнтів із ХП продовжують зростати. Сучасні стратегії терапії, зокрема в ситуаціях, коли хвороба стає важко контролювати, висвітлює у межах XII Нейросимпозіуму (8-10 вересня 2020 року) д. мед. н., професорка кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України Тетяна Миколаївна Слободін.

Ініціальна симптоматична терапія

Для призначення ефективної терапії клініцист має бути цілком упевненим щодо діагнозу. Зокрема, коли хворий добре відповідає на леводопу, якщо наявні дискінезії, викликані цим препаратом, а також є тремор спокою, — це з великою імовірністю вказує на ХП. Своєю чергою оновлені рекомендації Міжнародного товариства з лікування ХП та рухових розладів (IPMDS) допомагають лікареві визначити, яке втручання варто призначити конкретному пацієнтові на різних стадіях захворювання (Fox et al., 2018).

Як зазначила доповідачка, нині не існує клінічно корисних втручань для запобігання/уповільнення прогресування хвороби. Водночас тривають дослідження ефективності агоністів дофамінових рецепторів (АДР), вітаміну D та інгібіторів моноаміноксидази типу В (іМАО-В). При цьому слід зазначити, що наявні докази не підтвердили нейропротекторної дії ані АДР, ані іМАО-В. Тож на початку лікування пацієнта слід попередити про те, що терапія є симптоматичною та позитивною.

Отже, ініціальна симптоматична терапія включає три препарати з рівнем доказовості А: леводопу (найефективніша), АДР та іМАО-В. Рівень доказовості В мають амантадин та холінолітики, що характеризуються обмеженими перевагами та несприятливим профілем безпеки, тому їх використовують виключно за показаннями як засоби додаткової терапії.

При зверненні хворого віком 65 років без когнітивних порушень лікування розпочинають без леводопи, а саме з АДР або іМАО-В. У процесі терапії можна збільшувати дози препаратів, комбінувати їх, але рано чи пізно будь-якому пацієнтові з ХП лікар має призначити леводопу. Її можна додати до вже наявної терапії або ж застосовувати як ініціальну. Наприклад, в осіб із виразним руховим дефіцитом, постуральними порушеннями та проблемами з сечовиділенням лікування необхідно починати виключно з леводопи. З іншого боку, утримуючи хворого на малих дозах леводопи, лікар дуже швидко може додати АДР або іМАО-В.

АДР, на думку Т.М. Слободін, менш ефективні порівняно з леводопою та чинять більшу кількість побічних ефектів (як-от ортостатична гіпотензія, психози, гіперсомнія, сонливість, набряки ніг тощо). АДР сприяють поліпшенню прогнозу ХП (уповільнюють розвиток флуктуацій), але при цьому не гальмують прогресування захворювання та не знижують ризику рухових ускладнень. Це черговий раз підтверджує доцільність ініціації лікування леводопою для пацієнтів усіх категорій. Водночас терапія, спрямована на запобігання руховим флуктуаціям та дискінезіям, передбачає застосування АДР. Тож доречним є додавання АДР до леводопи у низьких дозах (Fox et al., 2018).

Варто зауважити, що безумовною помилкою є тривале непризначення леводопи — так звана леводопофобія деяких лікарів та пацієнтів абсолютно не виправдана та може мати негативні наслідки. В осіб, які почали отримувати леводопу пізніше, рухові ускладнення з'являються раніше після початку її приймання. Отже, чим раніше призначено леводопу, тим довший час відповіді на препарат та триваліший період із задовільною якістю життя.

Симптоматична додаткова терапія на стадіях стабільного перебігу ХП

Пацієнт у стабільному стані не потребує додаткової терапії. Проте в останніх рекомендаціях IPMDS зазначено, що допоміжне лікування може бути спрямоване, зокрема, на поліпшення рухових функцій хворого. У разі наявності виразного тремору, який зменшується при застосуванні холінолітиків, та відсутності когнітивних порушень можна додати до терапії холінолітичний препарат.

Професорка зауважила, що за наведеними рекомендаціями не допускається заміна двокомпонентного препарату леводопи (леводопи/

карбідопа, леводопи та інгібітор дофа-декарбоксілази тощо) на трикомпонентний, що містить інгібітор катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) до моменту виникнення флуктуацій (Fox et al., 2018). Але у пацієнтів похилого віку резерв двокомпонентного засобу може вичерпатися набагато раніше, що зумовить необхідність призначення трикомпонентної терапії.

Тому в процесі лікування потрібно уважно спостерігати за пацієнтом. Наприклад, якщо хворий за високих доз двокомпонентної терапії не у змозі досягти належного ефекту, варто спробувати перевести його на трикомпонентний препарат. Зокрема, це є виправданим для осіб похилого віку, яким не притаманні флуктуації.

Коли потрібно приймати серйозні рішення?

Отже, пацієнт із ХП отримує подвійну або трітійну терапію, а лікар у процесі лікування може повільно збільшувати дози леводопи чи препаратів другого ряду з метою утримання хворого в оптимальному стані. При повільному прогресуванні патології клініцист встигає реагувати на незначні погіршення рухових проблем пацієнта. Але настає ситуація, коли потрібно приймати серйозні рішення, а саме коли «терапевтичне вікно» для леводопи починає вичерпуватися. При цьому від дози до дози пацієнт починає відчувати дискомфорт — концентрація леводопи у плазмі крові є надто низькою або, навпаки, занадто високою (Anquilonius, Lees, 2007).

Вочевидь, саме такий хворий є нестабільним — період «увімкнення» стає все коротшим, натомість період «вимкнення» постійно подовжується. У зазначеній ситуації слід утримувати мінімальні дозування леводопи, що призначають із рівними проміжками часу (збільшення разової дози може «підштовхнути» до раннього розвитку флуктуацій). Отже, якщо молодий пацієнт отримує терапію леводопою, варто намагатися дотримуватися її приймання у малих дозах та дуже швидко додати ад'ювантну терапію АДР або іМАО-В, тобто якомога раніше комбінувати її з іншими протипаркінсонічними препаратами (Fox et al., 2018).

Доповідка повідомила, що з метою лікування рухових флуктуацій до леводопи додають інгібітори КОМТ. В Україні вони представлені трітійною комбінацією леводопи, карбідопа та ентакапону (препарати **Сталево**, Конфундус Тріо). Розпочинаючи трикомпонентну терапію доцільно одразу після появи феномена «виснаження» (wearing-off), коли пацієнт перед наступною дозою вже відчуває легкі прояви симптомів «вимкнення» за рахунок зниження ефективності попередньої. Вважається, що якщо достатньо рано призначити трикомпонентну терапію, якість життя хворого утримуватиметься тривалий час на належному рівні.

Цей підхід, на думку Т.М. Слободін, також є виправданим, оскільки дозволяє утримувати низькі дози леводопи, біодоступність якої у трикомпонентному препараті є вищою на 40%.

Додаткова терапія передбачає застосування інгібіторів КОМТ (Fox et al., 2018). Зокрема, ентакапон потенціює дію леводопи, тому приймається одночасно з нею. Слід пам'ятати, що зазначені препарати можуть змінювати колір сечі, про що заздалегідь слід інформувати пацієнтів.

Можливості трикомпонентної терапії

Як відомо, рухові ускладнення за традиційної терапії леводопою при ХП пов'язані з «пульсуючою» стимуляцією. Глибокі «провали» концентрації леводопи у плазмі (які не допомагає усунути підвищення частоти дозування традиційної леводопи) призводять до феномена «виснаження» та дискінезій (Olafow, 2005). Леводопи із пролонгованим вивільненням також не завжди допомагає запобігти падінню концентрації нижче граничного рівня, тож запобігання цьому є «ключем» для уникнення рухових ускладнень.

Своєю чергою особливістю трикомпонентного препарату, який містить леводопу, інгібітор

дофа-декарбоксілази та інгібітор КОМТ (препарати **Сталево**, Конфундус Тріо), є здатність запобігати глибоким «провалам» концентрації леводопи, за яких виникають рухові флуктуації. Саме трикомпонентний засіб може утримати концентрацію над порогом мінімуму та дозволяє хворому зберігати активність протягом дня (Stocchi et al., 2005).

Спікерка зазначила, що терапія препаратом **Сталево** забезпечує утримання більш рівної та стійкої концентрації леводопи у плазмі крові шляхом блокування двох ферментів, що руйнують її. Це сприяє значному поліпшенню якості життя пацієнтів.

Початок трикомпонентної терапії леводопою / інгібітором дофа-декарбоксілази / ентакапоном без зволікання в пацієнтів із феноменом «виснаження» забезпечує кращі показники через один рік порівняно із трітійною комбінацією леводопи / інгібітором дофа-декарбоксілази / плацебо (Nissinen et al., 2006).

Препарат **Сталево** призначають завжди, коли переходять із двокомпонентної терапії в еквівалентній дозі, якщо пацієнт потребує більшої дози, або ж застосовують у меншій (на 15-25%), якщо потрібна та сама разова доза, але слід продовжити її дію (Koller et al., 2005; Eggert et al., 2008). Отже, **Сталево** — це оптимальне дозування та краща ефективність порівняно зі звичайною леводопою.

Дискінезії: лікувальні стратегії

За наявності у пацієнта дискінезій рекомендовано усунення додаткових препаратів, часте приймання леводопи в низьких дозах, контроль



Т.М. Слободін

за розвитком синдрому дофамінової дизрегуляції (компульсивним прийманням леводопи), антидискінетичну терапію (амантадин або клозапін) (Fox et al., 2018).

На пізніх стадіях ХП застосовують апоморфін (інфузію), леводопу / карбідопу в формі інтестинального гелю (інфузію), а також глибинну мозкову стимуляцію субталамічного ядра. Характеристиками «ідеального» пацієнта для зазначених методів є молодий вік, відсутність деменції, тяжкі флуктуації. За наявності виразних дискінезій найкращою стратегією є глибинна мозкова стимуляція, при немоторних проявах (депресія, втомлюваність, гіпергідроз) — терапія апоморфіном, у разі денної сонливості, спричинених апоморфіном галюцинацій та імпульсивно-компульсивного розладу — леводопи / карбідопа у формі інтестинального гелю.

Підготувала **Олександра Демецька**



Для пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) і феноменом виснаження дози при терапії леводопою

Сталево®

надійне партнерство з
довгостроковою ефективністю*

Почніть Сталево® пацієнтам із ХП при перших ознаках феномена виснаження дози*

Єдина терапія леводопою, яка забезпечує
гнучкість дозування за рахунок наявності
4 взаємодоповнюючих дозувань:

50 мг

100 мг

150 мг

200 мг



ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ У МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА ОРІОН КОРПОРЕЙШН І В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

* Brooks DJ, Leinonen M, Kuoppamäki M, Nissinen H. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm. 2008; 115(6):843-9.

ОРІОН КОРПОРЕЙШН
Орїонітіе, 1
02200 Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

ПРЕДСТАВНИЦТВО В УКРАЇНІ
04116, Київ, вул. Шолуденко 3, офіс 309.
Тел.: +380 44 230 4721.
Факс: +380 44 230 4722
email: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua



Сталево
(леводопи, карбідопа та ентакапону) таблетки
Довгострокова ефективність
PIL: UA179440101, UA179440102, UA179440103, UA179440104

Атипові антипсихотики у стратегії лікування резистентних депресій

Застосування антидепресантів (АД) нині є основою лікування депресивних розладів різного ґенезу. Водночас, незважаючи на широку популярність АД у сучасній медицині – не лише у психіатрії, але також неврології та загальномедичній практиці, за їхнього призначення виникає низка важких для розв’язання проблем, що впливають на результати фармакотерапії. Серед них слід зазначити складність вибору АД при конкретному клініко-синдромологічному варіанті патологічного процесу, визначення тривалості лікування, термінів його припинення та/або переведення на інший препарат, проблему адекватного зіставлення результатів клінічних випробувань із критеріями щоденної клінічної практики й пошуку оптимального поєднання АД з іншими ліками психотропної та соматотропної дії в умовах комплексної терапії. Останнім часом одним із провідних питань не тільки в лікуванні депресивних розладів, але й у клінічній психофармакології загалом стала фармакорезистентність при застосуванні АД, яка заслуговує на окремий розгляд.

Що перешкоджає ефективній терапії депресії?

На сьогодні основною метою лікування депресії є досягнення повної ремісії, яка є провідною умовою повноцінної соціальної реабілітації хворих. В арсеналі лікаря останніми роками з’явилося чимало нових високоефективних АД, що мають різноманітні механізми дії та впливають на різні ланки патогенезу депресії. Безсумнівно, це сприяло суттєвому поліпшенню безпеки фармакотерапії. Проте дотепер не існує єдиного медикаменту, що гарантував би повну редукцію симптоматики після проведеного курсу адекватного лікування.

Терапевтична відповідь на перший АД становить тільки 50-70%, а приблизно 60% хворих після першого такого курсу не досягають ремісії [45]. У значної кількості пацієнтів спостерігається частковий ефект лікування (редукція симптоматики на 25-49%) або зберігаються резидуальні симптоми, які заважають відновленню преморбідного рівня соціальної активності [37].

Згідно з сучасними критеріями, депресія вважається резистентною, якщо протягом двох послідовних курсів (по 3-4 тижні кожний) монотерапії фармакологічно різними АД у дозах, еквівалентних 200 мг іміпраміну або 200-300 мг амітриптиліну, клінічної відповіді немає або вона недостатня [11]. Якщо на початку епохи АД, при застосуванні перших трициклічних антидепресантів (ТЦА) у 1960-х рр., показник резистентності становив 20-30% від загальної кількості пролікованих хворих, то вже до кінця ХХ сторіччя він підвищився до 25-35% і продовжує зростати [17]. Це свідчить про роль клінічного патоморфозу депресивних розладів у збільшенні кількості осіб із депресією. Нарешті, чималу роль відіграють власне клінічні фактори переважно суб’єктивного (неправильний вибір дози препарату, тривалості курсу, недотримання пацієнтами схеми лікування тощо) або об’єктивного (несприятливий перебіг захворювання, наявність супутньої патології, конкурентна взаємодія АД з іншими препаратами в умовах поліпрагмації) характеру.

Ці фактори, проаналізовані в низці узагальнювальних публікацій і клінічних ситуацій, безумовно, мають визначальне значення у розвитку резистентності та лікуванні депресивних розладів [2, 5, 11, 29]. Однак хотілося б звернути увагу ще на один дуже важливий механізм формування резистентності до АД, як-от фармакологічний. Він пов’язаний з особливостями механізмів дії препаратів даної групи і появою системних адаптаційно-компенсаторних змін нейро-медіаторних систем унаслідок тривалого застосування.

Донедавна у клінічній психіатрії цьому аспекту приділяли невинувато мало уваги, тоді як у психофармакології він вже давно інтенсивно вивчається. Проте саме аналіз фармакологічних механізмів розвитку динаміки рецепторних структур ЦНС в умовах терапії АД дозволяє обґрунтовано підходити до вибору першого АД та визначення подальшої стратегії подолання резистентності.

Як відомо, хронічне застосування АД за рахунок блокади зворотного захоплення біогенних амінів – серотоніну та норадреналіну (провідного механізму дії переважної більшості засобів даної групи) викликає активацію амінергічних систем мозку. Це зумовлює розвиток феномена десенситизації, тобто компенсаторного зменшення кількості постсинаптичних рецепторів. Даний універсальний фармакологічний феномен, що має адаптивний характер, є основою клінічного антидепресивного ефекту, який формується через 10-14 днів після початку приймання препарату. Однак останніми роками все більше уваги приділяють вивченню комплексної системної трансформації нейромедіаторних процесів у мозку, що «запускається» активацією амінергічних процесів, і десенситизації постсинаптичних рецепторів як її початкової ланки. Саме розуміння зазначених процесів сприяло розробці ефективних альтернативних стратегій подолання резистентності до АД, про що мова йтиме далі.

Оскільки згадані серотонінові та адренорецептори локалізуються на пресинаптичних терміналях і тілах нейронів дофамін-, ГАМК-, холінергічної, нейропептидної природи, їхня зміна стимулює формування комплексу нейротрансмітерної перебудови вже на гетерорецепторному рівні. Ця перебудова може призводити до послаблення або навіть блокади очікуваного антидепресивного ефекту [4, 48]. Як підсумок, у деяких пацієнтів через індивідуальні особливості морфофункціональної організації нейротрансмітерних процесів, переважну залученість тієї чи іншої медіаторної системи в патогенез депресії (добре відомі клінічні «серотоніндефіцитні» й «адрендефіцитні» варіанти депресії) та/або неадекватний вибір препарату виникає «ланцюгова реакція» нейрохімічних змін у мозку. Вона може нівелювати позитивні зсуви в рецепторних структурах на первинному рівні, відповідальні за розвиток власне антидепресивного ефекту. Таким чином, клінічним вираженням розглянутої схеми є розвиток резистентності до того чи іншого АД, що потребує в низці випадків принципово іншого клініко-фармакологічного підходу.

Стратегії досягнення належного ефекту при лікуванні АД

На сьогодні за відсутності або недостатності відповіді на лікування першим АД використовують три провідні терапевтичні стратегії:

- переведення на інший АД;
- додавання до схеми лікування іншого АД (комбінована терапія);
- додавання до схеми лікування препарату з інших фармакологічних груп (додаткова терапія, або аугментація).

При переведенні на інший АД після першого неефективного курсу монотерапії у третині випадків не спостерігалася досягнення ремісії, а після другого – показники значно погіршувалися [37]. Загалом відзначається широкий діапазон параметрів результативності даної стратегії з точки зору досягнення ремісії – від 10 до 80% [24]. Це не дозволяє однозначно рекомендувати зазначену лікувальну тактику в клінічній практиці.

Перспективнішою в цьому плані виглядає комбінована терапія, що дозволяє поєднувати переваги двох АД з одного або різних класів. Водночас брак чітко визначених критеріїв вибору тієї чи іншої комбінації АД суттєво утруднює практику застосування даної стратегії. До того ж у низці масштабних досліджень не виявлено переваг сумісного використання ліків перед монотерапією щодо швидкості настання ремісії чи її виразності – як в осіб із гострим депресивним епізодом, так і в межах протирецидивного лікування [38, 39]. Окрім того, в цій ситуації зростає ризик розвитку побічних ефектів різних АД.

Тому останніми роками все більшу увагу дослідників і клініцистів привертає третя із зазначених вище стратегій оптимізації лікування депресії: додаткова терапія, або аугментація. Її теоретичним підґрунтям виступає можливість впливу на принципово інші шляхи патогенезу депресивних розладів, які мало або зовсім не залучені при застосуванні АД. Із цією метою були апробовані (зі змінним успіхом) різноманітні засоби: літій, гормони – трийодтиронін та тестостерон, β-блокатори, бупірон, ω-3-кислоти, нестероїдні протизапальні препарати тощо. Однак найбільшої популярності на основі широкої доказової бази набула аугментація антидепресивної терапії за допомогою атипичних антипсихотиків (ААП) [2, 6, 24, 40, 50].

Як відомо, ААП, на відміну від конвенційних препаратів даної групи (аміназин, галоперидол), характеризуються більш різноманітним рецепторним профілем дії з погляду застосування при депресіях (окрім впливу на дофамінові D₂-рецептори, їм також притаманна виражена спорідненість до серотонінових рецепторів 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} та дофамінових D₃/D₄), дією на нейротрофічні фактори, нейропластичність тощо [24]. Зазначені механізми тією чи іншою мірою задіяні у патогенезі депресивних розладів. До того ж ААП властива топографічна селективність дії щодо мезолімбічної та мезокортикальної дофамінергічних систем мозку при суттєво меншому ефекті на нігостріарну систему, що напряму пов’язано з їхніми сприятливішими характеристиками стосовно безпеки. Саме комбінацією дофамін- і серотонінергічних механізмів у поєднанні з впливом на процеси нейропластичності можна пояснити ефективність ААП при депресивних розладах та перспективи використання у стратегії аугментації [6].

Препарати для аугментації

На даний час найбільшу популярність у цьому контексті завоювали три препарати: сульпірид, кветіапін та арипіпразол.

Сульпірид достатньо широко застосовують у психіатричній практиці як інструмент корекції поєднаних тривожно-депресивних, тривожно-фобічних та інших розладів, особливо при депресіях із проявами анергії. Водночас його вплив безпосередньо на депресивну симптоматику в межах стратегії аугментації, а також дуже часті при маскованих депресіях іпохондричні прояви достатньо суперечливий, на відміну від виразнішої анкісіолітичної та антифобічної дії [14, 42].



С.Г. Бурчинський

Крім того, хоча сульпіриду властивий сприятливіший профіль безпеки порівняно з конвенційними антипсихотиками, при його застосуванні спостерігаються такі клінічно значущі побічні явища: з боку ЦНС – значне збудження, дискінезії (ранні та пізні), акатизія, рідше – екстрапірамідна симптоматика, серцево-судинної системи – часта виражена гіпотензивна реакція, рідше – порушення провідності та аритмії. Також нерідко зустрічаються сонливість, інсомнія, запаморочення, диспепсичні розлади. Однак найчастішою причиною скасування терапії сульпіридом слід визнати ендокринні та метаболічні порушення, пов’язані з його впливом на D₂-рецептори в гіпоталамо-гіпофізарній системі [41, 43]. Результатом цього є частий розвиток синдрому гіперпролактинемії, асоційованого з комплексом серйозних порушень функцій організму, як-от галакторея, гінекомастія, водний та електролітний дисбаланс, сексуальна дисфункція (порушення менструального циклу, фригідність, імпотенція), остеопороз, збільшення маси тіла, автоімунні порушення, підвищений ризик розвитку новоутворень [3, 20].

Тому призначення сульпіриду як засобу аугментації при депресіях потребує ретельної оцінки співвідношення ризику й користі та не показане певним категоріям пацієнтів із супутньою неврологічною і соматичною патологією (як-от хвороба Паркінсона, гіперкінези, судомні розлади, психоорганічний церебральний судинний, метаболічний синдром, артеріальна гіпер- і гіпотензія), а також особам похилого і старечого віку. Тобто сульпірид пов’язаний із суттєвими обмеженнями для широкого використання у практичній психіатрії.

Із поміж інших ААП у стратегії аугментації також досить широко застосовують кветіапін, зокрема за наявності поєднаних тривожних та інсомнічних порушень [18, 44]. Однак майже всю доказову базу ефективності препарату в цьому аспекті отримано в короткострокових дослідженнях (до восьми тижнів) без аналізу результатів протирецидивної терапії. При використанні кветіапіну також вельми часто спостерігалася відмова від подальшого лікування через побічні ефекти, передусім пов’язані з надмірною сечовиділенням, сонливістю, головним болем, антихолінергічною дією (як-то сухість у роті, затримання сечовипускання, загострення закритокутової глаукоми, порушення когнітивних функцій, делірій) [28].

Загалом достатньо обґрунтованою є точка зору, за якою застосування кветіапіну як інструменту аугментації більшою мірою спрямоване на корекцію супутніх проявів (тривожності, ажитатії, порушень сну), ніж власне на депресивне «ядро» симптомокомплексу [24, 27].

Тож реальна ефективність кветіапіну в стратегії аугментації, особливо при довготривалому застосуванні, лишається спірною. До того ж наявність виразних несприятливих явищ, що асоційовані з основними фармакологічними властивостями, обмежує можливість його використання в межах зазначеної лікувальної тактики.

Тому останніми роками все більшого інтересу набуває аналіз можливостей у лікуванні депресивних розладів препарату **арипіпразол** — одного з найбільш незвичайних і перспективних представників ААП.

Унікальність механізмів дії та клініко-фармакологічних ефектів арипіпразолу зумовила те, що його виділяють як антипсихотик третього покоління [19]. Арипіпразол поєднує властивості антагоніста та частково-агоніста дофамінових D_2/D_3 -рецепторів, антагоніста серотонінових $5-HT_{2A}$ -рецепторів і агоніста $5-HT_{1A}$ -рецепторів. За рахунок цього арипіпразол здатний діяти як екзогенний регулятор дофамінергічної активності, завдяки чому блокує її підвищений рівень, але зберігає фізіологічні параметри нейротрансмісії дофаміну [31]. На додачу, арипіпразол взаємодіє з D_2 -рецепторами в межах тільки мезолімбічної та мезокортикальних систем, практично не зв'язуючись із ними у нігостріатній та гіпоталамо-гіпофізарній. Це визначає високий ступінь його безпеки з погляду розвитку екстрапірамідних, нейроендокринних та метаболічних порушень. Відсутність спорідненості до холінорецепторів у ЦНС мінімізує ризик розвитку антихолінергічних ефектів.

Нарешті, арипіразол практично позбавлений негативного впливу на серцево-судинну систему. Крім того, арипіразол – єдиний ААП, здатний знижувати рівень пролактину в крові за рахунок топографічної селективності дії на D_2 -рецептори і відсутності спорідненості до них у гіпоталамо-гіпофізарній системі [19].

Особливо слід підкреслити не характерний для ААП сприятливий нейрокогнітивний ефект при застосуванні арипіпразолу, що зумовлений активацією біосинтезу мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) у гіпокампі, а також стимуляцією процесів нейропластичності та нейрогенезу [30]. Враховуючи наявність когнітивних порушень як одного із провідних компонентів клінічної картини депресій і слабкі можливості їхньої корекції за допомогою АД та інших ліків, використовуваних у стратегії аугментації, зазначена властивість арипіпразолу заслуговує на особливу увагу в неврології.

Механізми дії арипінразолу

Які ж саме механізмами можуть опосередковувати антидепресивну дію арипіпіразолу?

Згідно з нинішніми уявленнями (які, втім, залишаються достатньо дискусійними), в основі ефективності арипіпразолу при депресіях лежать такі властивості:

1. *Частковий агонізм щодо D_2/D_3 -рецепторів.* При послабленні катехоламінергічних процесів у ЦНС і, зокрема, зниженні вивільнення та рецепторного зв'язування дофаміну як однієї з провідних ланок патогенезу депресій (передусім таких симптомів, як ангедонія, апатія, астения тощо) він сприяє активації дофамінергічних впливів у ЦНС – важливого механізму тимоаналептичної дії [16, 24].

2. **Блокада 5-HT_{2A}-рецепторів.** Це сприяє активації катехоламініргічних процесів, зокрема, підвищує вивільнення дофаміну в стріатумі (з чим пов'язана і мінімізація ризику розвитку побічних екстрапірамідних ефектів) та норадреналіну в префронтальній корі [19]. Антагонізм до 5-HT_{2A}-рецепторів розглядається також як важливий компонент анксіолітичної дії при тривожно-депресивних розладах, оскільки гіперактивація зазначеного підтипу серотонінових рецепторів є одним із характерних нейрохімічних феноменів у патогенезі тривоги [32].

3. *Активізація 5-HT_{1A}-рецепторів*. Даний процес сприяє регуляції балансу активності дофаміну і серотоніну в префронтальній корі та підкіркових структурах, а також забезпечує реалізацію нейропротекторної дії

(захист нейронів від ішемії та реакцій глутаматзалежної ексайтотоксичності) [23, 24]. Це особливо важливо для нейронів гіпокампа і може безпосередньо визначати сприятливий когнітивний профіль арипіпразолу.

Таким чином, фармакологічні механізми дії арипіпразолу, що лежать в основі його клінічних ефектів при депресії, характеризуються комплексною, мультимодальною, збалансованою дією щодо різноманітних мономергічних рецепторних структур у ЦНС, задіяних у патогенезі депресивних і тривожних розладів. У поєднанні з вищезазначеним впливом на нейротрофічні та нейропластичні процеси в мозку арипіпразол характеризується своєрідним «портретом» серед інших ААП, що стало підґрунтям його широкого застосування у стратегії аугментації терапії депресій [33].

Арипіпразол став першим представником ААП, офіційно схваленим Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) як препарат вибору в стратегії аугментації терапії депресивних розладів [33]. Він також включений до настанови з лікування депресій Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS) [10]. У вітчизняному протоколі з ведення пацієнтів із депресією є рекомендація щодо використання з метою аугментації комбінації АД та ААП, а саме арипіпразолу, що нині розглядається як оптимальний варіант у даній ситуації [13].

Застосування арипіпразолу при депресіях як засобу аугментації, насамперед у поєднанні з АД групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, має широкую доказову базу на основі проведених рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань, переважно у терапії гострого депресивного епізоду курсом 6-8 тижнів [25, 33, 40, 46, 47]. Клінічну ефективність аналізували з використанням шкал MADRS, SDS, CGI-S, CGI-CB після виявлення недостатньої ефективності монотерапії АД упродовж восьми тижнів. Було продемонстровано достовірно вищу ефективність арипіпразолу порівняно із плацебо вже на шостому тижні лікування. Згідно з основним критерієм – балом за шкалою MADRS – у різних дослідженнях показники клінічної відповіді при застосуванні арипіпразолу та плацебо становили 25-35 і 10-17% відповідно. Це є переконливим свідченням ефективності лікування і підтвердження оцінкою за іншими шкалами.

Особливо слід виділити антидепресивну дію арипіпразолу в пацієнтів із тривожно-депресивними та іпохондричними розладами, за яких монотерапія антидепресантами часто виявляється недостатньо ефективною [21, 25]. Також арипіпразол продемонстрував свою ефективність при депресіях різного ступеня виразності, зокрема тяжких клінічних формах [40]. При цьому арипіпразол проявляв аугментувальну дію не лише в осіб із частковою відповіддю на монотерапію АД, але й у ситуаціях, коли ефект був відсутній, або внаслідок монотерапії спостерігалось погіршення стану хворих [24, 34]. На додаток, важливою є наявність довгострокового ефекту аугментації арипіпразолом при проведенні протирецидивного лікування терміном до одного року, що не виявлено, зокрема, у рисперидону [14].

Окрім того, арипіпразол характеризується одними з найсприятливіших параметрів безпеки серед усіх ААП. Загалом слід зазначити, що критерій безпеки у багатьох випадках є вирішальним при виборі того чи іншого ААП [49]. Арипіпразолу не властиві такі серйозні побічні явища інших ААП, як екстрапірамідні розлади, нейроендокринні порушення, серцево-судинні події, антихолінергічні ефекти. Серед можливих ускладнень терапії арипіпразолом – порушення сну, тривожність, головний біль, диспепсичні розлади. Перші успішно коригуються супутнім введенням анксіолітиків, а другі – прийманням препарату після їжі та повільним титруванням дози [7]. Також можливий розвиток акатізії та у поодиноких випадках – збільшення маси тіла, що переважно не є клінічно значущим феноменом і може коригуватися зменшенням дози препарату [33].

Отже, можна виділити кілька груп пацієнтів із депресією, для яких арипіпразол особливо показаний і є препаратом вибору:

- пацієнти похилого і старечого віку;
- особи з серцево-судинною патологією;
- пацієнти з метаболічним синдромом, цукровим діабетом, гіпертригліцеридемією, гіперпролактинемією;
- хворі з виразним нейрокогнітивним дефіцитом.

Важливими клінічними питаннями є визначення тривалості курсу терапії арипіпразолом і оптимальної дози препарату в неврологічній практиці. У більшості клінічних досліджень як кінцеву точку оцінки ефективності обирали термін лікування вісім тижнів, а загальні рекомендації щодо періоду терапії коливаються в межах 6-12 тижнів. Проте з урахуванням ризику розвитку рецидивів, ефективності арипіпразолу як протирецидивної терапії та параметрів безпеки, доцільною є пропозиція щодо термінів аугментації арипіпразолом від 3 до 6 місяців із моменту настання ремісії з наступною оцінкою клінічної ситуації [24].

При виборі дозового режиму загальним принципом має бути застосування мінімальної ефективної дози як цільової. У більшості досліджень такою дозою вважається 5 мг/добу з можливим її підвищенням до 10 мг/добу [35]. Оскільки строгої залежності доза/ефект у межах стратегії аугментації для ААП не виявлено, вирішальним фактором у даному випадку стає переносимість препарату. Побічні реакції при використанні арипіпіразолу загалом є дозозалежними, тож мінімізація дози забезпечує мінімальний ризик їхнього розвитку.

На завершення неможливо не згадати про фармакоекономічний ефект застосування арипіпразолу при депресіях. Середні витрати на лікування арипіпразолом є суттєво нижчими, ніж кветіапіном або оланзапіном. До того ж використання арипіпразолу сприяє зменшенню випадків госпіталізацій

і скороченню термінів перебування у стаціонарі порівняно з таким кветіапіну [26].

Висновки

Отже, впровадження арипіпразолу в фармакотерапію депресивних розладів дозволяє суттєво підвищити її ефективність за досить численних випадків неефективності або недостатньої ефективності монотерапії АД та відкриває нові можливості стратегії аугментації. Серед препаратів арипіпразолу, що представлени в Україні, особливо слід відзначити вітчизняний препарат **Фрейм®** (ПАТ «Фармак») у формі таблеток, що містять 10 або 15 мг арипіпразолу.

Фрейм виробляється за повної відповідності світовим стандартам та є одним із найдоступніших препаратів арипіпразолу на вітчизняному фармринку. З урахуванням необхідності тривалого приймання лікарського засобу при терапії депресій, це стає одним із визначальних чинників широти його використання. У межах стратегії аугментації можливе застосування таблетки Фрейму по 10 мг шляхом її поділу для отримання стартової рекомендованої дози 5 мг.

Насамкінець важливо підкреслити, що можливості ААП, зокрема, арипіпразолу в терапії депресивних розладів розкриті далеко не повністю. Детального клінічного вивчення заслуговують, наприклад, спектр когнітивних ефектів даного препарату, особливості його дії при коморбідності із неврологічними та соматичними захворюваннями, шляхи оптимізації тривалості лікування тощо. У цьому контексті накопичення максимально широкого досвіду застосування препарату Фреім у вітчизняній клінічній практиці може сприяти майбутнім успіхам у фармакотерапії однієї з найпоширеніших форм патології сучасного суспільства.

Список літератури знаходиться в редакції



Фрейм®

Aripiprazole

Мені здається, вранці я була дещо інша.

Хто я тепер? Ось у чому загадка

Л.Керол "Аліса в Країні Чудес"

- ефективний при шизофренії та біполярному афективному розладі^{1,6,14}
- має високий профіль безпеки^{2,3,4,5,6}
- ефективний при негативній симптоматиці^{1,4,12}
- покращує когнітивні функції^{7,13}

1.Истрятица, 2. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 166. – P. 391-399. 3. Harrison T.S., Perry C.M. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // Drugs. – 2004. – Vol. 64, N 15. – P. 1715-1736. 4. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole versus haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // Int. J. Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 6. – P. 325-337. 5. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64, N 9. – P. 1048-1056. 6. Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J. et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // Arch. Gen. Psychiatry. – 2003. – Vol. 60, July. – P. 391-399. 7. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H. et al. Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis [abstracts] // Int. J. Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S185. 8. "Аліса в Країні Чудес" ЛКерол. 12. A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. Delbert G. Robinson. Schizophr. Bull. 2015 Nov; 41(6): 1227-1236. 13. Cognitive-enhancing effects of aripiprazole: a case report. Armida Mucco. Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health. 2008; 4: 24. 14. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. Cureus. 2016 Apr; 8(4): e562. Алер Мунер Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирпильська, 63.
 тел.: +38 (044) 239-19-40; факс: +38 (044) 417-10-55
 e-mail: info@farmak.ua; web-site: www.farmak.ua

УКР/ПРОМ/02/2020/ФРМ/Л/002.

Фармак

ПОКРАЩЕННЯ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ
У ГОЛОВНОМУ
МОЗКУ¹

ПОКРАЩЕННЯ
КОНЦЕНТРАЦІЇ
УВАГИ, ПАМ'ЯТІ
ТА МИСЛЕННЯ¹

ГІНГГО БІЛОБА



БАРВІНОК
МАЛИЙ



ОМЕЛА БІЛА



СТАБІЛІЗАЦІЯ
ТИСКУ ТА
ЗМЕНШЕННЯ
ГОЛОВНОГО БОЛЮ^{1,2}



ВІНОКСИН® ФОРТЕ

ПОТРІЙНА СИЛА ДІЇ В ПОКРАЩЕННІ КРОВООБІГУ МОЗКУ

Віноксин® Форте (Vinoxin® Forte)
за ТУ У 10.8-30117001-006:2019

1 капсула містить сухі екстракти: барвінку малого – 10 мг, омели білої – 32 мг, гінкго білоба 80 мг.

Склад: активні речовини: сухий екстракт трави барвінку малого (Vinca minor) 4:1, сухий екстракт стебел з квітами омели білої (Viscum Album L.) 4:1, сухий екстракт листя гінкго білоба (Ginkgo Biloba) 24/6/5 (містить 24 % гінкофлавоноїдів, 6 % терпенолактонів); допоміжні речовини: наповнювачі: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, кальцію карбонат; антизлежувачі: кремнію діоксид колоїдний безводний, кремнію діоксид колоїдний водний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид, заліза оксид жовтий, патентований синій V, хіноліновий жовтий. **Рекомендації до споживання:** комплексна дія Віноксин® Форте на систему кровообігу обумовлена сукупним ефектом комбінації натуральних екстрактів барвінку,

омели та гінкго білоба. Біологічно активні речовини рослин, що входять до складу Віноксину® Форте, сприяють: підтримці нормального серцевого, мозкового та периферичного кровообігу; стабілізації АТ; оптимальної в'язкості крові, для покращення забезпечення киснем та метаболізму у тканинах головного мозку, серця, кінцівок та внутрішніх органів. Флавоноїди гінкго білоба у складі дієтичної добавки гальмують процеси старіння клітин, сприяють підсиленню функції пам'яті та концентрації, запобігають запамороченню. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем! **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запивати достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 1 капсулі 2 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** визначає лікар індивідуально. **Застереження до споживання:** дієтична добавка Віноксин® Форте призначена лише для дорослих.

Особи, що приймають будь-які ліки, повинні вживати Віноксин® Форте за умови медичного нагляду. Вживання дієтичної добавки протипоказано при індивідуальній чутливості до її компонентів, у дитячому віці до 18 років, під час вагітності та лактації, при гострій стадії геморагічного інсульту; тяжкої ішемічної хвороби серця; тяжких формах аритмій. З обережністю вживати при схильності до кровотечі, складові продукту зменшують в'язкість крові. Особи з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні радитися з лікарями. Дієтична добавка Віноксин® Форте не призначена для лікування, не повинна застосовуватися як заміна повноцінному раціону харчування. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом.

1. Фітотерапія в кардіології: навч.посібник / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2017. — 470 с. 2. Результаты многоцентрового исследования побочных эффектов комбинированного препарата Цефавора®. Новости медицины и фармации. 2011г. N 388 — С. 21-24.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

 **acino**
Switzerland

Сила природних компонентів для потрібного захисту від цереброваскулярної патології

Характерні ознаки бурхливого сьогодення – загальне постаріння населення та «помолодшання» серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, передусім ішемічної хвороби серця та інсульту. За даними ВООЗ, саме вони є найчастішими причинами смертей у всьому світі. Ще одним важким тягарем для людства є зростання частоти когнітивних порушень, зумовлених деменцією. Чи можливо дожити до поважного віку, зберігаючи ясність розуму? Задача не з простих, і однією з найважливіших умов для її вирішення є постійна турбота про здоров'я, зокрема підтримання нормального функціонування системи кровообігу, що є запорукою благополуччя всього організму.

Серед населення розвинених країн приблизно 10,9% страждають на патологію нервової системи, що відповідає другому (після серцево-судинних захворювань) місцю, а близько 6 млн осіб щорічно помирають через інсульт [1]. Найчастіше до ураження судин головного мозку призводить атеросклероз, за якого зростає і ризик інсульту. Судинний чинник є вагомим фактором патогенезу гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу. Окрім того, низка цереброваскулярних хвороб розвиваються внаслідок хронічного ураження дрібних мозкових судин та накопичення у судинній стінці β-амілоїдного пептиду (Аβ). Результатом цього є дрібновогнищеві лакунарні інсульти, які нині можна виявляти завдяки методам візуалізаційної діагностики [2, 3].

Серед причин ураження мозку на тлі судинної патології – зумовлені хронічною гіпоксією імунологічні реакції, формування вогнищевих змін у структурах мозку та інші механізми, які потребують детального вивчення. Тому обрати препарат, який буде ефективним за порушень мозкового кровообігу, непросто. Так, ноотропні засоби сприяють відновленню когнітивних функцій, пам'яті, поліпшують розумову діяльність. Вазотропні препарати регулюють судинний тонус, впливаючи на процеси в мозковій тканині опосередковано. Для цереброваскулярної недостатності, незалежно від її генезу, на початкових етапах характерні скарги на головний біль, запаморочення, ослаблення пам'яті, труднощі при розумовій роботі, порушення уваги. Така клінічна картина істотно підвищує ризик розвитку інсульту, судинної деменції та інших тяжких форм неврологічного ураження [3].

Безумовно, важко переоцінити важливість модифікації способу життя: правильного харчування, фізичної активності, моніторингу факторів судинного ризику тощо. Усе це допомагає знизити ймовірність цереброваскулярної патології, а отже й розвитку деменції, зокрема в осіб старшого віку, які належать до групи високого ризику [4].

У пошуках препаратів, що чинять збалансовану дію, мають як ноотропний, так і вазотропний ефект, спеціалісти все частіше звертаються до фітотерапевтичних засобів. Їхніми перевагами є комплексна дія на всі ланки патогенезу судинних порушень, ефективність і безпека природних рослинних компонентів.

Одним із таких засобів є дієтична добавка **Віноксин® Форте** (Acino), до складу якої входять екстракти:

- трави барвінку малого (*Vinca minor*);
- стеблів із квітами омели білої (*Viscum album L.*);
- листя гінго білоба (*Ginkgo biloba*).

Комплексна дія препарату Віноксин® Форте на систему кровообігу зумовлена сукупним ефектом комбінації натуральних екстрактів барвінку, омели та гінго білоба. Біологічно активні компоненти рослин стабілізують артеріальний тиск, сприяють нормалізації серцевого, мозкового та периферичного кровообігу, підтриманню оптимальної в'язкості крові, поліпшують забезпечення киснем, а отже, активізують процеси метаболізму в тканинах головного мозку та серцево-судинної системи.

Механізми дії окремих компонентів добавки Віноксин® Форте продовжують досліджуватися.

Барвінок малий

Тривалий час препарати на основі екстракту барвінку (*Vinca minor*) використовують для лікування цереброваскулярних хвороб завдяки прокогнітивній та ноотропній дії. Найбільш широко застосовуваним компонентом барвінку є алкалоїд вінкамін, який поліпшує мозковий кровообіг, підтримує гомеостаз нейронів, має антигіпоксичний, нейропротекторний, периферичний судинорозширювальний вплив, збільшує використання кисню та глюкози нервовою тканиною, що сприяє боротьбі з ефектом старіння.

В експериментальних дослідженнях виявлено, що вінкамін чинить захисну дію при ішемічному ураженні мозку, сприяє зменшенню зони ураження при травмі [5]. Також доведено високу здатність препарату проникати через гематоенцефалічний бар'єр, створюючи високу концентрацію у тканинах мозку [6].

Вінкаміну притаманні висока протизапальна дія, здатність підвищувати пластичність при відновленні пошкоджених нейронів, зменшувати вивільнення запальних цитокінів і хемокінів із судинного ендотелію та непосмугованих м'язів судинної стінки, запобігати підвищенню макрофагальної активності та клітин глії. Серед фармакологічних властивостей препарату слід виділити наступні:

- висока здатність забезпечувати вазорегулювальний ефект при розладах мозкового кровообігу та активізувати метаболізм мозкової тканини за рахунок аеробного гліколізу;
- збільшення постачання киснем нейронів ішемізованої зони, що знаходяться у стані гіпоксії;
- суттєве зниження периферичного опору мозкових судин без зменшення об'ємного кровотоку.

З-поміж інших вазотропних та ноотропних засобів вінкамін вирізняється збалансованим співвідношенням трьох принципових компонентів фармакологічного ефекту: нейрометаболічною, нейромедіаторною та судинною дією [3].

Властивості вінкаміну продовжують вивчати, розкриваючи його нові фармакологічні властивості. Дослідження останніх років підтвердили потужну захисну дію препарату на зону ураження мозку травматичного чи ішемічного походження за рахунок зменшення виразності нейротоксичності [7]. Наявні дані щодо терапевтичного потенціалу вінкаміну при хворобі Паркінсона [8].

Основною метою випробування J. Han et al. (2017) було вивчення впливу вінкаміну на цитотоксичність, спричинену амілоїдом-β 25-35 (Aβ25-35), для кращого розуміння нейропротекторних ефектів препарату, використовуваного, зокрема, для лікування хвороби Альцгеймера (ХА) [9].

ХА – хронічний прогресуючий нейродегенеративний розлад, що є найпоширенішою формою деменції у літніх людей. Хворі на ХА мають тяжкі когнітивні дисфункції, порушення пам'яті, поведінкові симптоми, стають залежними від допомоги доглядальників. За даними Міжнародної федерації асоціацій з боротьби із хворобою Альцгеймера Alzheimer Disease

International, 2010 р. на деменцію страждали принаймні 35,6 млн осіб, кількість яких майже подвоюється кожні 20 років [10]. Багато факторів сприяють етіології ХА, зокрема підвищення вмісту Аβ і втрата нікотинових ацетилхолінових рецепторів. Незважаючи на те що нейропротекторні ефекти вінкаміну останніми роками викликали великий інтерес, точні молекулярні механізми, що лежать в основі, досі не з'ясовані. Основними вражаючими результатами цього дослідження стали нові докази антиапоптотичних та антиоксидантних ефектів вінкаміну.

Кількість осіб, які страждають на ХА, зростає зі старінням світового населення, створюючи величезний соціально-економічний тягар. ХА є основною причиною деменції у людей віком від 60 років, яка переважно характеризується трьома патологічними ознаками: порушенням функції холінергічної системи, відкладення амілоїду-β (Аβ) та гіперфосфорилуванням τ-протеїну. Міжклітинному переносу Аβ і τ-протеїну приділяють все більшу увагу при вивченні патогенезу ХА. Зростає кількість досліджень, зосереджених на оцінюванні зв'язку між внутрішньоклітинним Аβ-каскадом та дисфункцією субклітинних органел, особливо мітохондрій. Отже, націлювання на Аβ-асоційовану мітохондріальну дисфункцію, особливо блокування накопичення мітохондріального Аβ, є багатообіцяючим підходом для модифікації ХА.

У випробуванні було продемонстровано, що вінкамін зменшує цитотоксичність, спричинену Aβ25-35, у клітинах мишачої феохромоцитомі (PC12), що підтверджує доцільність його клінічного застосування у пацієнтів із ХА. Після попередньої обробки клітин вінкаміном протягом 24 год їхня виживаність зростала пропорційно збільшенню концентрації вінкаміну: вона становила 83,6% за його концентрації 80 мкМ та 43,5% без обробки вінкаміном (p<0,01).

За даними дослідження також було показано, що попередня обробка вінкаміном може зменшувати індукований Aβ25-35 окиснювальний стрес. Його оцінювали шляхом вимірювання рівня малонового діальдегіду (МДА), глутатіону та супероксиддисмутази (СОД). Клітини PC12 обробляли різними концентраціями вінкаміну протягом 3 год перед додаванням 30 мкМ Aβ25-35 та подальшою інкубацією протягом 24 год (таблиця).

Рівні активних форм кисню (АФК) були значно підвищені у клітинах, оброблених Aβ25-35 (667,5 vs 192,6 одиниці інтенсивності флуоресценції порівняно з контролем; p<0,05). Вінкамін достовірно знижував вміст АФК залежно від дози. У клітинах, оброблених вінкаміном у концентраціях 40 та 80 мкМ, показник був значно нижчим, ніж у групі контролю (365,2 та 286,6 vs 667,5 одиниць інтенсивності флуоресценції відповідно; p<0,05).

На додачу, вінкамін суттєво знижував швидкість апоптозу залежно від дози. Його частота у клітинах, оброблених вінкаміном, була нижчою, ніж у таких контролю (57,3, 35,6 та 25,3% для 20, 40 та 80 мкг вінкаміну відповідно vs 75,8%; p<0,05).

Аβ відіграє ключову роль у розвитку таких мітохондріальних дисфункцій, як дефіцит енергії внаслідок окиснювального стресу та деполяризації мітохондрій, що часто спостерігається на клітинних моделях, оброблених Аβ, та на моделях тварин із надмірною експресією Аβ [11]. Отже, протидія окиснювальному стресу, що асоційований з Аβ, може сприяти подоланню ХА.

J. Han et al. вперше показали, що вінкамін може ефективно зменшувати індуковану Аβ цитотоксичність. Вважається, що залізо накопичується у високій концентрації за таких нейродегенеративних патологій, як хвороби Паркінсона, Альцгеймера та Гентінгтона, посилюючи окиснювальний стрес, що згодом призводить до загибелі нейронів [12].

Таблиця. Дозозалежний ефект вінкаміну на клітини лінії PC12, оброблені Aβ25-35

	Негативний контроль	Обробка Aβ25-35	Вінкамін (20 мкг)	Вінкамін (40 мкг)	Вінкамін (80 мкг)
МДА (нМоль/мг)	13,3±1,5	59,2±5,3	51,2±3,2*	24,2±1,3*	18,9±4,1**
Глутатіон (МО/мг)	745±46	255±49	411±2**	501±55**	709±38***
СОД (МО/мг)	28,37±0,3	12,17±1,3	14,56±2,5	24,58±3,6**	25,22±0,7**

Примітки: * p<0,05 порівняно з обробкою Aβ25-35; ** p<0,01 порівняно з обробкою Aβ25-35; *** p<0,001 порівняно з обробкою Aβ25-35. Адаптовано за J. Han et al., 2017.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Вінкамін, імовірно, гідролізується у плазмі шурів до вінкамінової (гідроксикарбонової) кислоти, яка може утворювати комплекс із залізом та виводиться з сечею: зниження концентрації заліза в мозку запобігає окиснювальному пошкодженню нервових клітин. Вінкамін проникає через гематоенцефалічний бар'єр, а його здатність знешкоджувати вільні гідроксильні радикали, тобто бути антиоксидантом, скевенджером, порівнюється з такою властивістю вітаміну Е. Виявлення зниження апоптозу завдяки обробці вінкаміном також заслуговує на увагу, оскільки посилені апоптотична сигналізація / загибель нейронів призводять до розвитку нейродегенеративних розладів, зокрема ХА [13].

Перелік добре відомих і нещодавно відкритих властивостей вінкаміну, основного лікарського компонента екстракту барвінку малого, підтверджує можливість його широкого застосування як для запобігання цереброваскулярним захворюванням, так і для їхнього лікування.

Омела біла

Омелу здавна використовували у традиційній медицині для лікування різних неврологічних захворювань, серед яких:

- епілепсія;
- істерія;
- нервозність;
- психози;
- запаморочення;
- головний біль.

Основними хімічними складовими видів роду *Viscum L.* є віскотоксини, лектини, флавоноїди, фенольні кислоти, терпеноїди, стерини, фенілпропаноїди та алкалоїди. Екстракти омели виявляли протиепілептичну, седативну, антипсихотичну, анксиолітичну, антидепресивну та антиноцицептивну дію в експериментах на тваринних моделях. Окрім того, вони підвищували рівень нейротрофічного фактора головного мозку, запобігали апоптотичній загибелі нейронів, спричиненій Аβ, та слабо пригнічували активність холінестерази [14].

Дослідження судинорозширювальної дії екстракту листя *V. album L.* показали, що він зумовлює надмірну експресію синтаз оксиду азоту (NOS-2 та NOS-3). Своєю чергою це пов'язано зі збільшенням продукції оксиду азоту (NO) та циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Отже, судинорозширювальна активність омели може асоціюватися з NO / розчинною гуанілатциклазою. Розчинна гуанілатциклаза (sGC) каталізує перетворення гуанозинтрифосфату (ГТФ) на цГМФ та опосередковує кілька біологічних функцій, таких як пригнічення агрегації тромбоцитів, розслаблення непоміжованих м'язів та розширення судин. NO активує sGC, безпосередньо зв'язуючись з гемом, утворюючи залізо-нітрозил-гемовий комплекс. Щойно NO активує sGC, спрацьовує перетворення ГТФ на цГМФ.

Екзогенні та ендогенні сполуки сприяють розширенню судин шляхом збільшення вмісту цГМФ, який розслабляє клітини гладких м'язів судин за рахунок десенсибілізації скорочувального апарату до Ca^{2+} та зниження його внутрішньоклітинного вмісту, з подальшою активацією білка, відомого як цГМФ-залежна протеїнкіназа. NO, синтезований NOS, підтримує судинорозширювальний тонус, необхідний для регуляції кровотоку та тиску [16].

Дослідження ішемії міокарда та реперфузійних пошкоджень, а також серцево-судинної недостатності, викликані ізопротеренолом, підтвердили, що кардіопротекторний ефект *V. album L.* може бути опосередкований висхідною регуляцією шляху NO [17].

Результати низки випробувань дозволяють також припустити, що вплив препаратів омели на ЦНС опосередковується рецепторами γ-аміномасляної кислоти, найважливішого гальмівного нейромедіатора. Це пояснює їхню ефективність для лікування тривоги, безсоння й епілепсії, а також міорелаксантну, седативну, гіпнотичну дію та вплив на когнітивну функцію [18].

Лікування екстрактом омели білої приводить до збільшення вмісту нейротрофічного фактора головного мозку, що відіграє важливу роль у модулюванні пізнання та пам'яті. Цей нейротрофін, який належить до сімейства білків, що сприяють виживанню, функціонуванню та розвитку нейронів, зумовлює процеси

нейрогенезу та нейротрансмісії через синапси, модулює синаптичну пластичність, індукує довготривале потенціювання гіпокампа, що важливо для формування пам'яті. Встановлено, що вищі рівні периферичного нейротрофічного фактора мозку захищають осіб похилого віку від виникнення ХА [19].

Терапевтичний ефект препаратів омели може бути результатом синергетичної взаємодії різних вторинних метаболітів, зокрема специфічних для неї лектинів. Метою подальших досліджень є вивчення механізмів дії, мішеней впливу, фармакокінетики, метаболічних механізмів, побічних ефектів та взаємодії активних компонентів омели з іншими препаратами [15].

Гінкго білоба

Екстракт гінкго білоба (*Ginkgo biloba*) являє собою складну композицію з понад 160 окремих активних складників, головними з яких є флавоноїди та білобалиди. Його здавна використовують як терапевтичний препарат для лікування погіршення пам'яті й деменції, включно із ХА. У клінічних дослідженнях показане поліпшення когнітивних функцій в осіб похилого віку та хворих на ХА. Є також свідчення про вплив на апоптотичний шлях і функцію мітохондрій, які, ймовірно, мають вирішальне значення для його цінних ефектів при ХА, як-то [20]:

- поліпшення енергетичного обміну;
- стабілізація потенціалу мембрани мітохондрій;
- інгібування вивільнення цитохрому С;
- регуляція антиапоптотичного білка Bcl-2;
- зниження регуляції проапоптотичного білка Вах;
- зниження рівня каспаз 9 і 3 після окиснювального стресу.

Екстракт гінкго білоба позитивно впливає на симптоми деменції (від слабо вираженої до помірної), поліпшуючи когнітивну функцію та загальний стан, коригуючи прояви поведінкових розладів. Ефективність при лікуванні деменції легкої та середньої тяжкості може бути помітнішою у пацієнтів із нейропсихіатричними симптомами. Вважається, що механізми нейропротекторної дії екстракту *G. biloba* значною мірою пояснюються його антиоксидантною активністю та здатністю поглинати вільні радикали, а також захисною активністю проти Аβ-індукованої нейротоксичності. Лікування екстрактом зазвичай добре переноситься, і протягом багатьох років широкого використання проблем із безпекою виявлено не було [21].

Індукований гіпоксією окиснювальний стрес і порушення мікросудинного кровообігу пов'язані з патогенезом глаукоми. Н.-К. Cho et al. (2019) показали, що екстракт гінкго білоба чинить нейропротекторну дію при гіпоксичному пошкодженні гангліозних клітин сітківки як *in vitro*, так і *in vivo* [22].

У сучасних дослідженнях з'ясовують молекулярні механізми впливу компонентів екстракту *G. biloba*. Нещодавно I. Lejri et al. (2019) продемонстрували, що ефективність стандартизованого екстракту рослини щодо когнітивних, функціональних і нейропсихіатричних симптомів у пацієнтів із ХА, ймовірно, зумовлена його модулювальним впливом на нейрональний ріст.

На додаток, препарат сприяє росту невритів та активізує шлях PI3K/Akt/mTOR. Це свідчить, що компоненти рослинного екстракту позитивно впливають на нейропластичність [23].

Відомо, що астрогліоз може призводити до нейрозапалення та перешкоджати проростанню синапсів. Також показано, що ліпокалін-2 (LCN2) діє як ключова мішень для регулювання реакції астроцитів. Однак основний молекулярний механізм до кінця не з'ясований. Дослідження Y. Zhang et al. (2018) було присвячене вивченню нейропротекторної та протизапальної дії екстракту гінкго білоба з доведеними потенційними імунорегуляторними властивостями у нервовій системі. Результати показали, що екстракт помітно зменшував наслідки інфаркту головного мозку, рівень апоптозу нейронів і вміст запальних цитокінів, полегшував неврологічний дефіцит у шурів із церебральною ішемією.

Крім того, препарат пригнічував активацію астроцитів, знижував фосфорилювання передавача сигналу, активатора транскрипції 3 (STAT3) та янус-кінази 2 (JAK2), експресію LCN2. *In vitro* екстракт гінкго білоба блокував індуковану киснево-глюкозною депривацією активацію STAT3 та генерацію прозапальних цитокінів у астроцитах людини, значно посилені надмірною експресією LCN2.

Дослідники дійшли висновку, що компоненти екстракту *G. biloba* модулюють нейрозапалення, захищаючи від ішемічної травми мозку шляхом інгібування астрогліозу, та пригнічують нейрозапалення через шлях LCN2-JAK2/STAT3. На їхню думку, використання препарату є перспективною терапевтичною стратегією при ішемічному інсульті.

Висновки

Накопичені натепер дані щодо ефективності компонентів дієтичної добавки Віноксин® Форте свідчать, що засіб сприяє підтриманню нормального серцево-судинного, мозкового та периферичного кровообігу, нормалізує артеріальний тиск та показники в'язкості крові, поліпшує постачання тканин киснем, активізує метаболізм. З'ясування молекулярних механізмів дії окремих компонентів підтверджує нейропротекторний, нейротрофічний, нейромедіаторний та вазорегулювальний ефект засобу.

Віноксин® Форте сприяє підвищенню метаболізму мозкової тканини за рахунок посиленого окиснення глюкози, збільшує постачання киснем нейронів, переважно у зоні гіпоксії. Його натуральні компоненти не чинять токсичного впливу на організм, зокрема функцію печінки і нирок. Усе це свідчить на користь широкого клінічного застосування дієтичної добавки Віноксин® Форте, яка сприяє тривалому збереженню здоров'я мозку та судин.

Література

1. World Health Organization. The top 10 causes of death, 2018 (www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death).
2. DeBette S., Schilling S., Duperron M.G. et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis // JAMA Neurol. — 2019. — 76 (1). — P. 81-94.
3. Осадчий О.І. Вінкамін — доведена часом ефективність та безпека лікування пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями // Український медичний часопис. — 2020. — 1 (135). — С. 45-47.
4. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial // Lancet. — 2015. — 385. — P. 2255-2263.
5. Jincai W., Tingfang D., Yongheng Z. et al. Effects of vinpocetine and ozagrel on behavioral recovery of rats after global brain ischemia // J Clin Neurosci. — 2014. — 21 (4). — P. 661-663.
6. Lin C., Chen F., Ye T. et al. A novel oral delivery system consisting in «drug-in cyclodextrin-in nanostructured lipid carriers» for poorly water-soluble drug: vinpocetine // Int J Pharm. — 2014. — 465 (1-2). — P. 90-96.
7. Zhang W., Huang Y., Li Y. et al. Efficacy and safety of vinpocetine as part of treatment for acute cerebral infarction: a randomized, open-label, controlled, multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) trial // Clin Drug Investig. — 2016. — 36 (9). — P. 697-704.
8. Sharma S., Deshmukh R. Vinpocetine attenuates MPTP-induced motor deficit and biochemical abnormalities in Wistar rats // Neuroscience. — 2016. — 286. — P. 393-403.
9. Han J., Qu Q., Qiao J., Zhang J. Vincamine Alleviates Amyloid-β 25-35 Peptides-induced Cytotoxicity in PC12 Cells // Pharmacogn Mag. — 2017. — 13 (49). — P. 123-128.
10. Tabert M.H., Liu X., Doty R.L. et al. A10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease // Ann Neurol. — 2005. — 58. — P. 155-160.
11. Sarkar P., Zaja I., Bienengraeber M. et al. Epoxyicosatrienoic acids pretreatment improves amyloid β-induced mitochondrial dysfunction in cultured rat hippocampal astrocytes // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2014. — 306. — H475-84.
12. Fiedler A., Reinert T., Morawski M. et al. Intracellular iron concentration of neurons with and without perineuronal nets // Nucl Instrum Methods Phys Res. — 2007. — 260. — P. 153-158.
13. Mattson M.P. Neuronal life-and-death signaling, apoptosis, and neurodegenerative disorders // Antioxid Redox Signal. — 2006. — 8. — P. 1997-2006.
14. Szurpnicka A., Zjawiony J.K., Sztark A. Therapeutic potential of mistletoe in CNS-related neurological disorders and the chemical composition of Viscum species // Journal of Ethnopharmacology. — 2019. — 231. — P. 241-252.
15. Szurpnicka A., Kowalczyk A., Sztark A. Biological activity of mistletoe: in vitro and in vivo studies and mechanisms of action // Arch Pharm Res. — 2020. — 43. — P. 593-629.
16. Tenorio-Lopez F.A., Del Valle M.L., Olvera G.Z. et al. Viscum album aqueous extract induces NOS-2 and NOS-3 overexpression in Guinea pig hearts // Nat Prod Res. — 2006. — 20. — P. 1176-1182.
17. Suveren E., Baxter G.F., Iskit A.B., Turker A.U. Cardioprotective effects of Viscum album L. subsp. album (European mistletoe) leaf extracts in myocardial ischemia and reperfusion // J Ethnopharmacol. — 2016. — 209. — P. 203-209.
18. Diniz T.C., Silva J.C., de Lima-Saraiva S.R. et al. The role of flavonoids on oxidative stress in epilepsy // Oxid Med Cell Longev. — 2015. — 9.
19. Ng T.K.S., Ho C.S.H., Tam W.W.S. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): a systematic review and meta-analysis // Int J Mol Sci. — 2019. — 20 (2). — P. 257.
20. Singh S.K., Srivastav S., Castellani R.J. et al. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders // Neurotherapeutics. — 2019. — 16. — P. 666-674.
21. McKeage K., Lyseng-Williamson K.A. Ginkgo biloba extract Egb 761 R in the symptomatic treatment of mild-to-moderate dementia: a profile of its use // Drugs & Therapy Perspectives. — 2018. — 34. — P. 358-366.
22. Cho H.-K., Kim S., Lee E.J., Kee C. Neuroprotective Effect of Ginkgo Biloba Extract Against Hypoxic Retinal Ganglion Cell Degeneration In Vitro and In Vivo // J Med Food. — 2019. — 22 (8). — P. 771-778.
23. Lejri I., Grimm A., Eckert A. Ginkgo biloba extract increases neurite outgrowth and activates the Akt/mTOR pathway. PLoS ONE. — 2019. — 14 (12). — e0225761.
24. Zhang Y., Liu J., Yang B. et al. Ginkgo biloba Extract Inhibits Astrocytic Lipocalin-2 Expression and Alleviates Neuroinflammatory Injury via the JAK2/STAT3 Pathway After Ischemic Brain Stroke // Front Pharmacol. — 2018. — 9. — P. 518.

Підготувала **Наталія Купко**

UA-VINF-PUB-102020-020

Персоніфікований підхід до терапії шизофренії

У сучасному світі все більшої актуальності набуває концепція персоніфікованої медицини, яка є невід'ємною складовою інтеграційного підходу до надання медичної допомоги. Про персоніфікований підхід до лікування шизофренії, роль психотерапії та психоосвіти, а також залучення родичів до реабілітації хворих розповіла учасникам конференції «Оптимізація психофармакологічних підходів до лікування психічних та поведінкових розладів» (4-5 червня 2020 року) завідувачка кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету, д. мед. н., професорка Ганна Михайлівна Кожина.

Доповідачка нагадала слухачам, що шизофренія є однією з найскладніших і актуальних проблем клінічної психіатрії, що зумовлено різноманітністю клінічних проявів, швидким патоморфозом цієї патології, клініко-психопатологічними та соціальними наслідками захворювання. До них належать переважання негативних та когнітивних порушень, хронічний рецидивуючий перебіг, високий суїцидальний ризик, агресивність, безробіття, зниження соціального функціонування та якості життя пацієнтів.

Сучасний етап розвитку психіатрії характеризується широким застосуванням психотропних засобів, які досить швидко купірують психопатологічну симптоматику, компенсують когнітивний дефіцит та мають мінімальні побічні ефекти. Надзвичайно важливим фактором також є можливість швидкого відновлення якості життя та соціального функціонування хворих на шизофренію.

Також увагу було акцентовано на сучасних стратегіях лікування шизофренії, спрямованих насамперед на поліпшення соціального функціонування та якості життя пацієнта, зменшення виразності симптомів хвороби, запобігання розвитку рецидивів, моніторинг/контроль побічних ефектів препаратів у процесі лікування.

На думку спікерки, «ідеальний» антипсихотичний лікарський засіб повинен:

- ефективно впливати на позитивну та негативну симптоматику;
- володіти доброю переносимістю;
- сприяти відновленню соціальних функцій;
- сприяти високій прихильності до терапії;
- знижувати частоту рецидивів.

Професорка Г.М. Кожина детально зупинилася на фармакологічних властивостях та власному клінічному досвіді застосування оланзапіну в терапії хворих на параноїдну шизофренію. Завдяки селективній та неповній блокаді рецепторів D₂ мезолімбічного шляху, оланзапін усуває продуктивну симптоматику. Відбувається блокада серотонінових рецепторів 5HT₂ — зняття блокади дофаміну в мезокортикальному шляху мозку, що викликає зниження негативної симптоматики та сприяє протитривожній дії препарату. Відносно слабка блокада дофамінових рецепторів зумовлює відсутність побічних неврологічних ефектів при застосуванні оланзапіну. Також препарат сприяє збереженню когнітивних функцій при мінімальній стигматизації хворих, що є надзвичайно важливим для їхньої соціальної реабілітації.

Зарубіжні дослідження свідчать про значущу перевагу оланзапіну перед

іншими атипичними антипсихотиками, адже із клінічної та медико-соціальної точки зору він демонструє високу ефективність у купіруванні негативної симптоматики. На думку P. Gaszner et al. (2012), оланзапін поряд із клозапіном може розглядатися як еталон антипсихотичної терапії у пацієнтів із резистентною шизофренією. За даними D.M. Gardner et al. (2015), при лікуванні оланзапіном визначається вищий рівень комплаєнсу, ніж іншими атипичними антипсихотиками. Так, частота відмови при застосуванні оланзапіну була достовірно нижчою, ніж рисперидону або кветіапіну.

На кафедрі психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету (ХНМУ) було проведено дослідження за участю 159 пацієнтів обох статей зі встановленим діагнозом «шизофренія, параноїдна форма», а також 66 членів їхніх родин. Хворі були розділені на дві групи, однорідні за соціально-демографічними та клінічними показниками. Основну групу склали 53 жінки і 41 чоловік, які отримували комплексне лікування з використанням психофармакотерапії оланзапіном (Олфрекс, Nobel), психотерапії та психоосвіти. Доповідачка зазначила, що Олфрекс має доведену біоеквівалентність оригінальному оланзапіну.

До групи порівняння увійшли 37 жінок і 28 чоловіків, які отримували інший антипсихотик та психотерапевтичну допомогу.

Хворі основної групи та їхні родичі брали участь у спеціально розробленій психоосвітній програмі, яка включала комплексне використання: інформаційного тренінгу, тренінгу формування прихильності до терапії та інтерперсональної взаємодії, поліпшення комплаєнсу, проблемно-орієнтовані дискусії тощо.

Як показав аналіз ефективності розробленої програми на тлі використання Олфрексу в поєднанні з психоосвітньою програмою, відзначено якісну редукцію психопатологічної симптоматики, нормалізацію емоційно-соціального функціонування хворих. У 79,2% пацієнтів основної та 68,6% контрольної груп спостерігалася покращення психічного стану. Сумарний бал за позитивними шкалами PANSS склав 6,7±1,5 балів у хворих основної групи та 7,1±1,3 — контрольної; за негативними шкалами — 7,6±1,1 та 7,9±1,6 балу відповідно; за шкалами загально-психопатологічних порушень — 17,7±2,9 та 18,1±6,8 балу відповідно.

Пацієнти переважно добре переносили оланзапін. Побічні ефекти

спостерігалися у 14,3% хворих та, як правило, були дозозалежними. У середньому частота збільшення маси тіла >7% під час застосування оланзапіну становила 13–20%.

Лекторка підкреслила, що у пацієнтів основної групи, які отримували комбіноване лікування з використанням оланзапіну, психотерапії та психоосвіти, відзначено позитивну динаміку соціального функціонування, а саме:

- зниження рівня загальної поведінкової дисфункції (51,4% хворих основної та 45,2% — контрольної груп);
- зниження рівня дисфункції при виконанні соціальних ролей у суспільстві (66,5 і 62,1% відповідно);
- покращення функціонування пацієнтів у лікарні (64,7 та 58,2% відповідно);
- підвищення рівня модифікуючих чинників (71,1 і 65,6% відповідно).

Окрім того, спостерігався перехід дезадаптивних типів ставлення до хвороби в адаптивні: гармонійне



Г.М. Кожина

(55,1% осіб основної та 39,3% — контрольної груп) й ергопатичне (19,6 і 9,4% відповідно) ставлення до захворювання. Встановлено також позитивну динаміку показника якості життя пацієнтів: її підвищення в середньому на 45,6% в основній та на 31,3% — контрольній групах.

На завершення професорка Г.М. Кожина підкреслила важливість застосування у лікуванні пацієнтів із шизофренією комплексу фармакотерапії, психотерапії, а також психоосвітніх програм із обов'язковим залученням членів родин хворих.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**



Олфрекс

Оланзапін 5 мг, 10 мг

Шлях до реальності

28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

- препарат вибору при лікуванні шизофренії та БАР¹
- вплив на позитивні та негативні симптоми²
- швидке та ефективне зниження маніакальних симптомів²
- доведена біоеквівалентність оригінальному оланзапіну³

NOBEL

¹ БАР – біполярний афективний розлад. Спосіб застосування препарату Олфрекс: 1 таблетка містить оланзапін 5 мг або 10 мг. Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом та лікарським засобом, який впливає на нервову систему. Показання: лікування шизофренії, підтримка довготривалого клінічного ефекту під час тривалої терапії, лікування маніакальних епізодів хвороби на тлі шизофренії, лікування психотичних нападів у пацієнтів з біполярним розладом, у яких спостерігаються епізоди три фази: епізоди маніакального стану, епізоди депресивного стану або дозою розладу з домішкою рецидиву препарату, відомий ризик розвитку шизофренії. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Шизофренія: початкова доза – 10 мг один раз на день. Маніакальний епізод: початкова доза – 15 мг раз на день. Підтримка пацієнта на етапі ремісії лікування біполярним розладом: початкова доза – 10 мг раз на день. Лікування шизофренії, маніакальних епізодів та епізодів рецидиву біполярного розладу: на 5 до 20 мг раз на день. Найбільш часті спостереження у 5% пацієнтів: сонливість, збільшення маси тіла, запор, підвищення рівня пролактину. Реабілітаційне позначення: N UAT14310101, N UAT14310102, Літера: 1. *Нові клінічні дослідження препаратів «Нобель» проводяться в Україні з 2008 року. Інформація про професійну діяльність медичних та фармацевтичних працівників, дані медичних практик для розкриття інформації про препарати Олфрекс в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані медичних практик для розкриття інформації про препарати Олфрекс в інструкції для медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: 04074, Київ, пр. Б. Гетьмана, 53Б, п. 4, (044) 5902094, www.nobel.com.ua

Настанови щодо ведення пацієнтів із депресією в умовах первинної ланки охорони здоров'я

Депресія – поширений гетерогенний стан із хронічним та рецидивним перебігом, який часто спостерігається в умовах первинної ланки медичної допомоги. Сімейні лікарі, терапевти, педіатри нерідко стикаються із проблемами діагностики й лікування депресії. До вашої уваги представлено огляд статті P. Ramanuj et al., опублікованої у виданні BMJ (2019; 365: I835), де на підставі доказових даних охарактеризовано основні стратегії психологічного втручання та особливості антидепресивної терапії, а також наведено рекомендації для ефективнішого ведення пацієнтів із депресією в межах надання первинної медичної допомоги.

Депресію як розлад визначено відповідно до Посібника з діагностики та статистики психічних розладів, 5-го видання (DSM-5), та Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11) щодо характерної сукупності діагностичних особливостей, які обмежують щоденне функціонування або погіршують соціальну взаємодію. Однак як онтологічне поняття депресія містить безліч термінів. Вона може бути уніполярною (спостерігаються лише депресивні епізоди) або біполярною (раніше її називали маніакальною), класифікованою за ступенем виразності як легка, середньої тяжкості або тяжка (із психозом або без нього), проявлятися як поодинокий епізод або ж рецидивно-ремітувальне захворювання.

Крім того, депресія може вважатися реакцією на конкретні соціальні події чи обставини або виникати *de novo* без впливу зовнішніх чинників. Захворюванню бувають притаманні симптоми тривоги високого ступеня (депресивний невроз / змішаний афективний розлад) або незначні емоційні симптоми, які мають помітний вплив на фізичний стан: сон, енергію, прояви болю та лібідо («соматичний синдром»). Депресія може являти собою хронічний неослабний субклінічний розлад на противагу гострим/підгострим окремим епізодам. Дані терміни не є вичерпними і не охоплюють підкласи цього найпоширенішого психічного порушення, такі як сезонний афективний розлад, перинатальна депресія або передменструальний дисфоричний розлад. На рисунку схематично зображено комплексну структуру депресії.

Психологічні втручання, найчастіше застосовувані у пацієнтів із депресією в умовах первинної ланки медичної допомоги, зазвичай тривають до 16 тижнів, за винятком короткотривалої психодинамічної психотерапії, курс якої становить 20–30 тижнів.

Малоінтенсивні втручання

Керована самодопомога

Методом керованої самодопомоги може послуговуватися лікар первинної медичної допомоги з мінімальною підготовкою. Цей метод являє собою самостійно виконуване пацієнтом втручання, призначене для лікування депресії за допомогою посібників із самодопомоги. Клініцист полегшує використання цього матеріалу, але контакт обмежується зазвичай 3–6 сеансами (Gellatly et al., 2007).

У метааналізі даних 21 рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) за участю 810 учасників порівнювали керовану самодопомогу (за допомогою посібників, комп'ютерних програм, інтернету або аудіозаписів) із взаємодією віч-на-віч (груповою чи індивідуальною, переважно поведінковою, як-то когнітивне реструктурування, планування активності, релаксація та розв'язання проблем) при депресії (шість РКД) та тривожних розладах (Cuijpers et al., 2010). Згідно з отриманими даними, не спостерігалось значущої різниці за середньою зваженою величиною ефекту до 12 місяців після втручання: $d = -0,02$; 95% довірчий інтервал (ДІ) від $-0,20$ до $-0,15$. Частота вибування була високою, але не відрізнялася значущо між групами.

Керовану й некеровану самодопомогу порівнювали у 13 РКД за участю 454 дорослих пацієнтів із депресією (чотири РКД) або тривожними розладами (Coull, Morris, 2011). Керовану самодопомогу визначали як доступ до матеріалів щодо самостійної когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) з активним керівництвом професійного або парапрофесійного терапевта (> 3 год). У контрольній групі застосовували лист очікування або отримували підтримку групи обговорень, стандартне лікування, релаксаційний тренінг чи мінімальний курс КПТ, керованої за інтернетом. Загалом після втручання $d = 0,69$ ($p < 0,01$; 95% ДІ не дано) та $d = 0,31$ для учасників із клінічної когорт

(більшість належали до загальної популяції). За рік спостереження значення d зменшилося до 0,19.

Керовану самодопомогу вивчали дещо ширше щодо терапії тривожних, аніж депресивних розладів. Як зазначають автори, вона є ефективнішою для лікування депресії, ніж некерована самодопомога, та еквівалентна з іншими низькоінтенсивними психосоціальними втручаннями у загальній популяції. Ефект зазвичай має нетривалий характер, а керована самодопомога може бути менш дієвою для клінічних популяцій.

Психологічне консультування

У літературі розглянуто дві форми консультування: неспецифічне, яке значною мірою виконує функцію підтримки, та специфічне, що часто ґрунтується на роботі К. Роджерса (Barkham et al., 2017). За визначенням Британської асоціації поведінкової та когнітивної психотерапії (BACP), психологічне консультування – це систематичний процес, який дає індивідам можливість досліджувати, відкривати та уточнювати спосіб життя більш продуктивно, із кращим психофізичним станом (O'Driscoll, 2016).

Дані РКД зі 130 учасниками з діагнозом депресивного епізоду, рандомізованими для отримання КПТ в умовах первинної допомоги, консультування чи стандартної терапії, свідчать, що КПТ і консультування були однаково ефективними й кращими за результатами, ніж стандартна терапія, через чотири місяці, але не рік відповідно до шкали депресії Бека (BDI), короткого опитувальника щодо симптомів та шкали оцінки соціальної адаптації. Консультування надавалося на підставі роботи К. Роджерса. Оцінки за BDI дали змогу визначити ступені депресії – від помірної до тяжкої на початковому рівні (King et al., 2014).

Аналіз даних 33 243 пацієнтів, які отримували консультування із приводу депресії або КПТ (103 послуги розширеного доступу до психотерапії у Великій Британії), підтвердив, що консультування мало таку саму ефективність, як КПТ (Pybis et al., 2017). Варіативність була значущою між центрами дослідження, а не типами лікування. КПТ виявилася дієвішою для учасників, які отримали >18 сеансів.

На думку вчених, психологічне консультування досліджували як втручання в умовах первинної допомоги; накопичено надійну доказову базу щодо його ефективності в лікуванні депресії – не меншу, ніж для інших форм терапевтичних заходів з описаною послідовністю кроків, зокрема КПТ.

Комп'ютеризована когнітивно-поведінкова терапія

Метод комп'ютеризованої КПТ може застосовувати лікар первинної медичної допомоги з мінімальною підготовкою. Така форма КПТ здійснюється за допомогою комп'ютерної програми чи інтернету за мінімальної участі терапевта / без нього (самокерована) або доповнюється регулярними контактами з лікарем (керована).

Результати метааналізу 14 РКД (2807 учасників), присвячених порівнянню комп'ютеризованої КПТ (як керованої, так і самокерованої) із контролем (стандартне лікування, лист очікування, увага), засвідчили, що об'єднана стандартизована різниця середніх значень (СРСЗ) дорівнювала $-0,48$ (від $-0,63$ до $-0,33$) після втручання, але знизилася до $-0,05$ (від $-0,19$ до $-0,09$) за шість місяців (So et al., 2013). Об'єднана СРСЗ для 12 порівнянь, у яких надавали дані про функцію після лікування, становила $-0,05$ (від $-0,31$ до $0,22$). Щодо групи комп'ютеризованої КПТ спостерігалися значущі систематичні похибки, пов'язані з наданням переваги публікуванню позитивних результатів та вибуванням учасників.

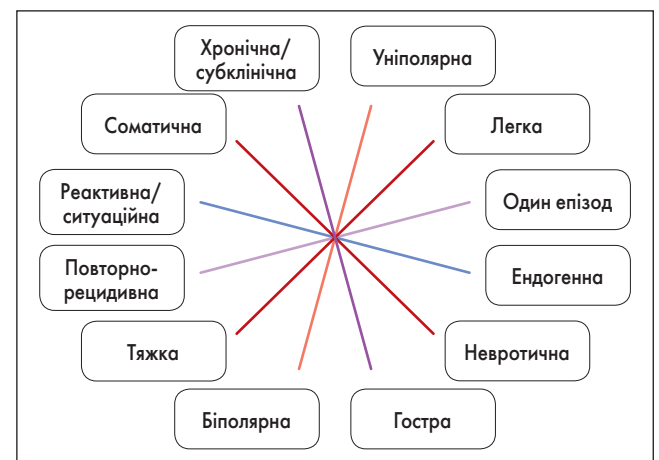


Рисунок. Комплексна структура депресії

Адаптовано за P. Ramanuj et al., 2019.

Згідно з даними метааналізу даних 13 РКД за участю 3876 пацієнтів, самокерована комп'ютеризована КПТ (інтернет) мала кращі результати щодо виразності симптомів депресії: коефіцієнт регресії (β) = $-0,21$; показник величини ефекту (g) = $0,27$. Реакція на лікування також виявилася ліпшою, ніж у групі контролю: $\beta = 0,53$; відношення шансів (ВШ) – $1,95$; $1,52$ і $2,50$ відповідно; кількість пролікованих пацієнтів на одноговилікуваного (NNT) становила 8 (Karyotaki et al., 2017).

Прихильність до лікування була пов'язана з меншими проявами симптомів депресії ($\beta = -0,19$; $p = 0,001$) та кращою відповіддю на лікування ($\beta = 0,90$; $p < 0,001$). Спостереження тривало від 6 до 16 тижнів після рандомізації. Вихідні показники тяжкості в середньому відповідали помірній депресії.

Як зазначають експерти, комп'ютеризована КПТ може бути корисною за легкої та помірної депресії, якщо пацієнти здатні пройти курс. Однак її ефекти мають нетривалий характер, а вибування пацієнтів суттєве.

Високоінтенсивні втручання Когнітивно-поведінкова терапія

КПТ являє собою дискретне, обмежене в часі структуроване психологічне втручання, за якого пацієнт співпрацює з терапевтом для виявлення типів і наслідків думок, переконань та інтерпретацій поточних симптомів. Такий метод розвиває навички виявлення й моніторингу проблемних думок, переконань та інтерпретацій, навчає стратегій протидії проблемним думкам, переконанням та інтерпретаціям (NICE, 2017).

За результатами метааналізу даних 115 РКД, КПТ перевершує контроль (лист очікування, стандартне лікування або плацебо) із середньою величиною ефекту $g = 0,53$ ($0,43$ – $0,62$) після коригування систематичної похибки, пов'язаної з наданням переваги публікуванню позитивних результатів (Cuijpers et al., 2013). Це відповідало показнику NNT три пацієнти. Тож КПТ не була ефективнішою за інші методи терапії або застосування медикаментозних засобів, але комбіноване лікування мало кращий результат, ніж лише фармакотерапія ($g = 0,49$).

Відповідно до метааналізу даних 29 РКД, в яких оцінювали ефективність КПТ у разі депресії в осіб із фізичними порушеннями, вона була кращою для контролю стану, особливо в дослідженнях, де брали участь лише пацієнти з депресивним розладом (СРСЗ = $0,83$; від $-1,36$ до $-0,31$) порівняно з тими, до яких залучали осіб із симптомами депресії (СРСЗ = $-0,16$; від $-0,27$ до $-0,06$) (Beltman et al., 2010). Тобто ефективність КПТ не була вищою за інші форми терапії.

У систематичному огляді (11 РКД, 1511 учасників), що охоплював якісне оцінювання й метааналіз, порівнювали користь і шкоду КПТ та антидепресантів другого покоління за первинного лікування поточного великого депресивного епізоду в дорослих (Amick et al., 2015). Зокрема, не виявлено статистично значущої різниці у співвідношенні ризику щодо відповіді на лікування ($0,91$; $0,77$ – $1,07$), ремісії ($0,98$; $0,73$ – $1,32$) або зміни оцінки за шкалою депресії Гамільтона (СРСЗ = $-0,38$; від $-2,87$ до $-2,10$). Різниця за показниками вибуття пацієнтів не була статистично достовірною.

На думку авторів, КПТ чинить ефект від помірного до значного порівняно з контролем (стандартне лікування або лист очікування) при терапії депресії. Її результативність вища, коли депресія поєднується з соматичним захворюванням, а також при лікуванні депресивного розладу, але не для зменшення ознак депресії, недостатніх для діагностування депресивного розладу. Однак бракує переконливих доказових даних на користь того, що КПТ ефективніша, ніж інші методи терапії або препарати для лікування депресії.

Терапія методами розв’язання проблем

Депресія нерідко пов’язана з труднощами у розв’язанні соціальних проблем через прямий вплив хвороби, як-от негативні румінації та брак знань. Терапевт працює з пацієнтом, щоб виявити ключові проблемні питання та визначити їхню пріоритетність, а також встановити конкретні, керовані завдання та розробити відповідні способи їхнього подолання.

Метааналіз даних 30 РКД (3530 учасників), присвячений порівнянню терапії методами розв’язання проблем з умовами контролю або іншими методами лікування, підтвердив значну величину ефекту (g=0,79; 0,57-1,01), але із дуже високою неоднорідністю серед результатів досліджень (I²=84; 77-88) (Cuijpers et al., 2017).

Аналіз проводили залежно від призначеного втручання (ІТТ-аналіз), порівнюючи з кількістю завершених спроб суїциду, за яких застосовували таблетки плацебо та догляд у звичайних контрольних групах.

За отриманими результатами, не виявлено суттєвої різниці між терапією методами розв’язання проблем та іншими стратегіями лікування депресії (ремінісценція, КПТ, керована самодопомога, керування стресом). Дані аналізу підгруп засвідчили значно менший ефект внаслідок індивідуальних втручань у дослідженнях за участю пацієнтів, які відповідали критеріям великої депресії.

Таким чином, терапія методами розв’язання проблем — імовірно, дієве лікування депресії з невеликим розміром ефекту. Як зазначають автори, вона є результативнішою в осіб із симптомами депресії, пов’язаними із соціальними проблемами, ніж для пацієнтів із депресивним розладом.

Міжособистісна психотерапія

Міжособистісна психотерапія базується на припущенні, що на симптоми депресії значний вплив мають порушення тісних особистих прихильностей.

Це призводить до відчуття втрати й труднощів із реалізацією ролей у стосунках. Для надання допомоги пацієнту лікар за цієї терапії використовує такі методи, як рольова гра, аналіз комунікацій, підтримувальне слухання (Hunot et al., 2010).

Відповідно до метааналізу даних 90 РКД (11 434 учасники), в яких оцінювали міжособистісну психотерапію за низки поширених психічних розладів, дві третини досліджень були спрямовані на профілактику, лікування або запобігання рецидиву депресії (Cuijpers et al., 2016).

Застосування міжособистісної психотерапії мало помірний і значний ефект у разі лікування гострої депресії (g=0,60; 0,45-0,75; NNT=3) порівняно з контролем. Підтримувальна міжособистісна психотерапія раз на місяць була ефективнішою, ніж приймання плацебо, для запобігання рецидиву (ВШ=0,47; 0,25-0,87; NNT=6). Хоча відмінностей порівняно з іншими методами терапії чи препаратами не виявлено.

Як зазначають автори, міжособистісну психотерапію найчастіше вивчали за лікування активного депресивного розладу та профілактики рецидивів. Метод виявився ефективним для обох випадків. Ефекти зберігалися протягом 6-місячного періоду спостереження після лікування гострої фази депресії.

Поведінкова активація

Поведінкова активація — це дискретна, обмежена за часом, структурована психологічна терапія, у межах якої спеціаліст і пацієнт спільно працюють над визначенням впливу поведінки на поточні симптоми, почуття та/або інші психосоціальні проблеми. Мета полягає в тому, щоб звести до мінімуму симптоми й прояви проблемної поведінки за допомогою розв’язання таких завдань, як зменшення ізоляції, ступенева експозиція, планування діяльності та посилення позитивного функціонування.

На підставі метааналізу даних 26 РКД із загальною кількістю 1524 учасники підтверджене зменшення ознак захворювання в осіб із легкою та помірною депресіями порівняно з контрольною групою (СРСЗ=-0,74; від -0,91 до -0,56). Якість дослідження була низькою, а період подальшого спостереження — коротким (Ekers et al., 2014).

Відповідно до метааналізу даних дев’ятох РКД (загалом 2157 учасників), поведінкова активація за допомогою інтернету була ефективнішою за контроль (лист очікування) і стандартне лікування (СРСЗ-0,58;

від -1,22 до -0,07; докази низької якості та СРСЗ=-0,68; від -0,83 до -0,53; докази помірної якості відповідно). Також вона не поступалася іншим методам поведінкової (СРСЗ=0,09; від -0,19 до 0,36; дуже низька якість доказів) та майнфулднес-терапії (СРСЗ=-0,27; від -0,71 до -0,17; докази низької якості) (Huguet et al., 2018).

На думку експертів, поведінкова активація може бути ефективнішою, ніж контрольне лікування, для осіб із легкою та помірною депресіями, якщо надається безпосередньо пацієнтові. Проте отримані результати слід трактувати з обережністю, оскільки більшість доказів дуже низької та низької якості, а подальше спостереження обмежене.

Короткотривала психодинамічна терапія

У межах психодинамічної терапії лікар і пацієнт разом досліджують конфлікти, отримуючи уявлення про те, як вони представлені в поточних ситуаціях і відносинах, зокрема терапевтичних. Це втручання допомагає хворому аналізувати природу виникнення почуттів у минулому, з акцентом на інтерпретацію та роботу через свідомі й несвідомі конфлікти. Традиційно таке втручання не обмежене жорстко в часі, зокрема короткотривала психодинамічна терапія включає до 20 сеансів. Однак, на відміну від інших методів терапії з обмеженим часом, реципієнтів не навчають конкретних навичок (наприклад, моніторингу думок, переоцінюванню чи розв’язанню проблем).

За метааналізом даних 54 досліджень (зокрема 33 РКД) із загальною кількістю 3946 учасників, короткотривала психодинамічна терапія була ефективнішою порівняно з контрольним лікуванням щодо зменшення ознак депресії (d=0,57-1,18) та поліпшення якості життя (d=0,49-0,69) (Driessen et al., 2015).

Не виявлено значущої різниці щодо результативності короткотривалої психодинамічної та інших типів психотерапії в період після лікування або впродовж фази спостереження (приблизно 12 місяців). До багатьох досліджень були залучені учасники з первинним розладом або вразливістю особистості.

Ефективність короткотривалої психодинамічної терапії за низки поширених психічних розладів порівняно з контролем (лист очікування, стандартне лікування або симуляція психологічного втручання) вивчали у 33 РКД (n=2173). Зокрема, у п’ятох РКД брали участь пацієнти з депресивними розладами, а в 13 — із депресивними симптомами (n=1415).

Таблиця. Побічні ефекти антидепресантів, які найчастіше призначають в умовах первинної медичної допомоги													
Препарат	Седация	Інсомнія	Парадоксальна тривожність*	Головний біль	Нудота*	Антихолінергічні ефекти	Серцева провідність	Гіпотензія	Падіння в літньому віці	Сексуальна дисфункція	Збільшення маси тіла	Шлунково-кишкова кровотеча	Летальність у разі передозування
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну													
Циталопрам	–	–	–	–	++	–	+	–	+++	+++	–	++	+
Есциталопрам	–	–	–	–	++	–	+	–	+++	+++	–	++	+
Флуоксетин	–	–	+	–	++	–	–	–	+++	+++	–	++	–
Пароксетин	+	+	+	+	++	+	–	–	+++	+++	+	+++	–
Сертралін	–	+	+	++	++	–	–	–	+++	+++	–	+++	–
Трициклічні антидепресанти													
Амітриптилін	+++	–	–	–	+	+++	+++	+++	++	+++	++	+	+++
Кломіпрамін	++	+	+	–	++	++	+++	+++	++	+++	+	+++	++
Нортриптилін	+	+	+	–	+	+	++	++	++	+	–	–	+++
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну													
Дулоксетин	–	+	–	–	++	–	–	–	++	++	–	+	++
Венлафаксин	–	+	+	+	+++	–	+	+	++	+++	+	+	++
Інші													
Міртазапін	+++	–	–	–	+	+	–	+	++	–	++	+	+
Тразодон	+++	–	–	–	+	+	+	+	++	+	+	+++	+
Бупропіон	–	++	–	–	+	+	–	–	+	–	–	–	++
Примітки: +++ — дуже часто; ++ — часто; + — нечасто; – — дуже рідко. * Парадоксальна тривожність, головний біль і нудота найчастіше зазначаються на початку терапії. Адаптовано за D.M. Taylor et al., 2018; Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults, 2014.													

Короткотривала психодинамічна терапія сприяла зменшенню проявів симптомів депресії ефективніше порівняно з контрольним лікуванням упродовж короткого (<3 місяців; $SPC3 = -0,50$) і середнього за тривалістю (3-6 місяців; $SPC3 = -0,034$) періодів, але недовгострокового подальшого спостереження (>6 місяців) (Abbass et al., 2014).

Як зазначають автори, короткотривала психодинамічна терапія може бути дієвішою, ніж контрольне лікування, для зменшення симптомів депресії, коморбідних з іншими психіатричними станами, зокрема розладом особистості, тривожним і соматоформними розладами. Проте стосовно ефективності даного методу в разі «чистої» депресії відомо менше.

Фармакологічні втручання

Використання антидепресантів часто вважають наріжним каменем лікування. Однак у низці настанов рекомендовано застосовувати антидепресанти за середньої тяжкості та тяжкої депресії. Власне, ступінь тяжкості хвороби визначається впливом на повсякденне функціонування (NICE, 2017; Malhi et al., 2015).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС) рекомендовані як засоби першої лінії терапії завдяки їхній переносимості та помірній вартості. Це знайшло своє відображення у загальній практиці призначення цих препаратів за останні кілька років (NICE, 2017; APA, 2010).

Трициклічні антидепресанти (ТЦА), пароксетин (селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну) та подвійні інгібітори зворотного захоплення (міртазапін і венлафаксин), на думку дослідників, пов'язані з найбільшою частотою побічних ефектів (Taylor et al., 2018; Goldstein, Goodnick, 1998).

Парадоксальне збудження інколи виникає на початку лікування, особливо деякими ТЦА та CІЗЗС, окрім циталоопраму й есциталоопраму (Goldstein, Goodnick, 1998; Spigset, 1999).

До довгострокових несприятливих наслідків можна віднести сексуальну дисфункцію, яка виникає у 50-70% осіб (незалежно від статі) за лікування CІЗЗС, але про це рідко повідомляють (Montejo et al., 1991; Rosen et al., 1999). Зазначені порушення можуть чинити негативний вплив на якість життя та відповідність результатам лікування, тому важливо відрізнити їх від симптомів депресії (Cіргіані et al., 2012). За наявними даними, у пацієнтів, які отримували міртазапін, частота сексуальних дисфункцій становила близько 25% (Rosen et al., 1999; Lee et al., 2010).

До антихолінергічних ефектів належать: сухість у роті, помутніння зору та запаморочення. Серед порушень серцевої провідності зазначають подовження інтервалу QTc. У таблиці наведено побічні ефекти антидепресантів, які найчастіше призначають в умовах первинної медичної допомоги.

Рекомендації щодо ведення пацієнтів із депресією в умовах первинної медичної допомоги

Докази для кожної представлені рекомендації оцінювали за допомогою рівнів доказовості Оксфордського центру доказової медицини (CEBM, 2009):

- **A** — послідовні дані досліджень 1-го рівня;
- **B** — послідовні дані досліджень 2-3-го рівнів або екстраполяції даних досліджень 1-го рівня;
- **C** — дані досліджень 4-го рівня або екстраполяції даних досліджень 2-3-го рівнів;
- **D** — дані досліджень 5-го рівня або насторожливо непослідовні чи непереконливі дані досліджень будь-якого рівня.

Рівень 1 — систематичні огляди з однорідністю даних рандомізованих контрольованих досліджень або результати окремих РКД (із вузьким інтервалом довіри).

Рівень 2 — систематичні огляди з однорідністю отриманих даних когортних досліджень, результати окремих когортних досліджень або РКД низької якості, досліджень клінічних результатів або екологічних вивчень.

Рівень 3 — систематичний огляд з однорідністю даних досліджень типу випадок/контроль або дані окремих таких досліджень.

Рівень 4 — дані серії клінічних випадків (і когортних досліджень та опрацювань типу випадок/контроль низької якості).

Рівень 5 — думка експертів без чіткої критичної оцінки або на підставі результатів досліджень фізіології, лабораторних експериментів на тваринних моделях чи основних принципах.

Загальні принципи лікування

Метою лікування має бути ремісія від депресії тривалістю ≥ 2 місяців. Особливу увагу слід приділяти відновленню функціонування пацієнта завдяки зменшенню ознак депресії. Якщо неможливо, необхідно прагнути до зменшення симптомів, оскільки це сприяє зниженню частоти рецидивів і підвищує ймовірність відновлення із часом (*рівень доказовості B*).

Пацієнти можуть оцінювати поліпшення таких функцій, як упевненість у собі та оптимізм вище, ніж зменшення проявів симптомів (*рівень доказовості C*).

Вибір лікування в ідеалі має здійснюватися з використанням принципу спільного прийняття рішення лікарем і пацієнтом (SDM) з урахуванням обставин і вподобань останнього (*рівень доказовості B*).

Тож ведення пацієнта має базуватися на поетапному підході з урахуванням тяжкості депресії, що потребує активного моніторингу симптомів і функціонування (*рівень доказовості A*).

Для застосування засобів прийняття рішень для підтримки принципу SDM необхідний певний час (медіана часу для одного дослідження становить 40 хвилин), це може бути неможливим за первинної медичної допомоги. Полегшення підходу до SDM зазвичай потребує певних змін на організаційному рівні або розширення ролей інших медичних працівників, таких як фельдшери або фармацевти (*рівень доказовості C*).

Лікування легкої депресії

У разі легкої депресії слід розглянути можливість активного моніторингу хворих, які відмовляються від психологічних чи фармакологічних втручань (*рівень доказовості C*).

Програма підвищення фізичних навантажень як для окремого пацієнта, так і в умовах групи, може бути ефективнішою для зменшення виразності симптомів, аніж стандартне лікування чи його відсутність (*рівень доказовості D*).

Доведено, що фізична активність є стратегією первинної профілактики депресії на популяційному рівні, хоча для досягнення результатів можуть знадобитися «помірні та енергійні вправи» (*рівень доказовості B*).

Власне, психологічні втручання низької інтенсивності є ефективними, ніж підходи в групах контролю:

1. Психологічне консультування (*рівень доказовості B*).
2. Самодопомога, керована фахівцем (*рівень доказовості B*).
3. Комп'ютеризована КПТ (*рівень доказовості A*).

Більшість із зазначених методів терапії можливо пропонувати дистанційно за допомогою цифрових технологій, вони ефективніші, ніж стандартне лікування або контроль через лист очікування (*рівень доказовості B*).

Неспецифічні міжособистісні чинники, особливо терапевтичні відносини між спеціалістом і клієнтом, очікування пацієнта та його здатність до психологічного втручання, оцінювана лікарем, можуть бути важливішими, ніж тип пропонованої терапії (*рівень доказовості B*).

Лікування депресії середньої тяжкості та тяжкої

Специфічні високоінтенсивні психологічні втручання та фармакотерапія мають зіставну ефективність, але вищу, ніж у групах контролю (*рівень доказовості A*).

Психологічні втручання високої інтенсивності з ефективністю, вищою порівняно з групою контролю, охоплюють КПТ (*рівень доказовості A*), терапію методами розв'язання проблем (*рівень доказовості B*) і міжособистісну психотерапію (*рівень доказовості B*).

Розглядаючи питання щодо призначення препаратів, слід надавати рекомендації з огляду на вподобання та обставини пацієнта, особливо з урахуванням профілю побічної дії різних антидепресантів (*рівень доказовості B*).

CІЗЗС слід призначати з великою обережністю пацієнтам літнього віку через підвищений ризик падінь (*рівень доказовості B*), переломів (*рівень доказовості B*), гіпонатріємії (*рівень доказовості B*), кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (*рівень доказовості B*) і мозкових кровотеч (*рівень доказовості C*).

Ведення пацієнта за недостатньої відповіді на початкове лікування

Якщо перше втручання не мало ефекту, може виявитися корисним переведення пацієнта на інший препарат — у межах класу або з іншого класу (*рівень доказовості A*).

Згідно з результатами дослідження альтернатив у лікуванні депресії (STAR*D), ефективність втручань зменшувалася, а коефіцієнт вибуття пацієнтів збільшувався

з кожним невдалим втручанням (*рівень доказовості A*) (Sinyor et al., 2010). Перехід від психотерапії до фармакологічного втручання може бути ефективним, якщо перше втручання виявилось невдалим (*рівень доказовості A*).

Комбінування фармакологічних і психологічних методів лікування може бути результативнішим, аніж кожний із них окремо (*рівень доказовості A*).

Запобігання рецидиву

Терапія антидепресантами впродовж ≥ 6 місяців після ремісії знижує ризик рецидиву (*рівень доказовості A*). Окремі методи психотерапії (як підтримувальні заходи під час ремісії) є ефективнішими для запобігання рецидиву, ніж методи контролю. Зокрема, це КПТ (*рівень доказовості B*), міжособистісна психотерапія (*рівень доказовості B*) та когнітивна терапія, що базується на усвідомленні (майнфулднес-терапія) (*рівень доказовості C*).

Скерування пацієнтів для отримання спеціалізованої допомоги

Нині наявні докази низького рівня щодо рішень про скерування пацієнтів для отримання спеціалізованої допомоги, а саме: за високого ризику суїциду, резистентності до лікування і тяжкої депресії (*рівень доказовості C*), у разі бажання хворого та за коморбідних психічних або соматичних розладів (*рівень доказовості D*).

Більшість лікарів первинної медичної допомоги скерують пацієнта до спеціалізованих служб з огляду на його клінічну оцінку, компетенцію та впевненість у користі таких заходів (*рівень доказовості C*).

За дотримання рекомендацій щодо поетапного підходу в лікуванні збільшується частота скерувань пацієнтів для отримання спеціалізованої допомоги (*рівень доказовості C*).

Деякі настанови рекомендують звертатися по спеціалізовану допомогу, якщо два втручання, які пацієнт отримував протягом адекватного проміжку часу, виявилися неефективними, що часто сприймають як резистентність до лікування (*рівень доказовості C*).

Організаційні зміни

Прості освітні стратегії, спрямовані на допомогу фахівцям первинної ланки з метою кращого виявлення та лікування депресії, можуть бути нерезультативними для поліпшення діагностики депресії або зменшення ступеня її тяжкості, якщо не поєднуються з організаційними стратегіями. Серед них — перегляд професійних ролей (наприклад, залучення середнього медичного персоналу до ведення пацієнтів) або формальна інтеграція послуг (*рівень доказовості C*).

Надання допомоги на підставі оцінювання стану пацієнта — практика, яка базується на рутинному та систематичному зборі даних щодо результатів ефективності впродовж лікування. Така тактика може бути ефективнішою, ніж звичайна допомога, для досягнення очікуваного результату та ремісії, сприяючи скороченню часу їхнього отримання (*рівень доказовості B*).

Допомогу щодо оцінювання стану слід використовувати для доповнення клінічного судження, орієнтованого на пацієнта, у співпраці з ним, його сім'єю або доглядальниками (*рівень доказовості D*).

Як системний підхід до втручань в установи первинної медичної допомоги об'єднана модель лікування депресії передбачає інтеграцію дій менеджерів і психіатрів-консультантів під наглядом лікаря первинної медичної допомоги. Така модель є ефективнішою, ніж традиційна допомога, для зменшення тяжкості депресії, досягнення ремісії, підвищення задоволення та якості життя літніх осіб, які страждають на депресію, та тих, хто тривалий час отримує первинну допомогу із приводу коморбідних соматичних розладів (*рівень доказовості A*) (Unützer et al., 2002).

Об'єднана модель лікування — це трансформаційна зміна системи надання первинної медичної допомоги, комплексне втручання, яке потребує багатьох змін на різних рівнях надання послуг (*рівень доказовості C*). Така модель, імовірно, буде економічно ефективною на рівні системи охорони здоров'я для лікування депресії в межах первинної ланки, коли орієнтуватиметься на конкретні підгрупи, зокрема літніх пацієнтів і тих, хто страждає на хронічні коморбідні розлади (*рівень доказовості B*).

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.bmj.com

Застосування фармакотерапії та пов'язаний із нею ризик падінь в осіб похилого віку

Падіння серед літніх осіб є основною причиною госпіталізацій через травми та пов'язаної з ними смертності. Використання медикаментів напряму корелює з підвищенням ризику падінь. A. Bor et al. провели ретроспективне когортне дослідження, метою якого було вивчення можливих предикторів падінь серед геріатричних пацієнтів протягом п'яти років, а також оцінка застосування ліків мешканцями будинків престарілих. Отримані результати опубліковані у виданні International Journal of Clinical Pharmacy (2017; 39: 408-415).

Близько третини осіб похилого віку після 65 років та 30-50% мешканців будинків престарілих щороку зазнають падінь, що призводять до переломів кісток, погіршення якості життя, інвалідності та ранньої смерті (ВООЗ, 2016; Ambrose et al., 2015). Переломи стегна пов'язані з найбільшими витратами та високим рівнем летальності: майже 20% таких осіб помирають протягом року. Хоча падіння частіше спостерігаються серед літніх жінок, ніж серед чоловіків, при переломі стегна рівень смертності зростає приблизно вдвічі саме у чоловіків порівняно з жінками (31 vs 17%) (Hernlund et al., 2013; Cawthon, 2011; Bor et al., 2015).

За даними Центрів із контролю та профілактики захворювань у США (CDC, 2016), приблизно 5% осіб віком від 65 років проживають у будинках престарілих; 20% летальних наслідків серед них асоційовані з падіннями. За статистикою, у закладах тривалого догляду середня кількість падінь упродовж року становить 2,6 на одного пацієнта.

У багатьох дослідженнях виявлено низку чинників або умов, що можуть впливати на підвищення ризику падінь серед літніх осіб, а саме: похилий/старечий вік, супутні захворювання, порушення зору, цукровий діабет, депресія тощо (Cawthon, 2011; Freeland et al., 2012). Крім того, приймання ліків є частою причиною падінь у цій популяції. Хоча коморбідні стани нерідко потребують призначення фармакотерапії, встановлено, що тривале застосування не менш ніж чотирьох препаратів (визначене як поліпрагмазія) є незалежним фактором ризику падінь (Wu et al., 2013; Weber et al., 2008).

Поліпрагмазія також зумовлює збільшення проблем, пов'язаних із використанням препаратів, як-от взаємодія ліків, побічні реакції, помилки при призначенні та недотримання режиму терапії (Willeboordse et al., 2016; Chau et al., 2016). Поширеність поліпрагмазії серед геріатричних пацієнтів у США становить близько 57%, у Європі – 51% (Hajjar et al., 2007; Fialova et al., 2005).

Із метою зниження ризику падінь та частоти несприятливих явищ серед літніх осіб були розроблені категорії потенційно неприйнятних ліків (ПНЛ). Найбільш широко вживаними є так звані критерії Бірса (Beers et al., 1991). Вони містять перелік препаратів, неприйнятних для застосування, зокрема за наявності певних супутніх станів у представників цієї популяції, а також рекомендації щодо альтернативних призначень чи методів лікування (AGS, 2015). На основі критеріїв Бірса у багатьох країнах було створено адаптований перелік ПНЛ відповідно до терапевтичної практики та особливостей місцевого фармринку. Дотримання рекомендацій щодо незастосування цієї категорії ліків є важливою стратегією для зменшення вірогідності розвитку побічних ефектів та падінь у геріатричних хворих.

У цьому контексті A. Bor et al. (2017) представили дані ретроспективного епідеміологічного дослідження, в якому вивчали можливі предиктори падінь серед геріатричних пацієнтів упродовж п'яти років, а також аналізували застосування ліків мешканцями будинків престарілих.

Матеріали та методи дослідження

Із серпня 2010 по серпень 2015 рр. у м. Сегед (Угорщина) дослідники виконали ретроспективний аналіз застосування ліків та частоти падінь серед мешканців будинку престарілих. Оцінювали частоту падінь залежно від віку, статі, кількості тривалого приймання препаратів, поліпрагмазії та ПНЛ. Дослідження було схвалене комітетом з етики біомедичних досліджень за участю представників Сегедського університету (Угорщина).

Характеристики учасників

У дослідження було включено 197 осіб, які проживали у закладі тривалого догляду принаймні 12 місяців: 150 (76,2%) жінок та 47 (23,8%) чоловіків. Дані пацієнтів реєстрували та аналізували протягом перших 12 місяців проживання, починаючи з дати прийняття до закладу. Також були враховані демографічні характеристики та отримуване лікування на основі медичної документації хворих. Учасники перебували під щоденним медичним наглядом невролога та геронтолога.

Статистичний аналіз даних

Для управління даними та аналізу використовували програми Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics для Windows (версія 23) та R (версія 3.2.2). З метою порівняння категоріальних змінних (наприклад, статі) між досліджуваними групами застосовували критерій хі-квадрат, а у разі поліпрагмазії – тест Фішера. Для зіставлення безперервних змінних (як-от вік, кількість ліків) слугував t-критерій Стюдента.

Діагностична цінність позитивного результату та індекс потенційної шкоди

Дослідники вивчали вірогідність падінь (ВП) із застосуванням 95% довірчого інтервалу (ДІ) (Mercaldo et al., 2007). Показник ВП – це ймовірність падіння у пацієнтів, які приймали той чи інший препарат, виражена у %. Однак у клінічній практиці ці параметри мають обмежене застосування. Адже прогностична цінність такої клінічної оцінки значною мірою залежить від частоти падінь серед пацієнтів, яких досліджують у конкретному середовищі (Altman, Bland, 1994).

Індекс потенційної шкоди (ІПШ) розраховували для препаратів із високою ВП, для яких нижче значення

95% ДІ перевищувало річний показник частоти падінь. ІПШ демонструє, скільки пацієнтів мають піддаватися впливу певного фактора ризику (препарату), щоб призвести до негативного ефекту (падіння) в одного пацієнта протягом певного періоду часу (один рік) (Agresti, 2000, 2002). Проте слід зауважити, що індекс ІПШ, розрахований у дослідженні, не можна використовувати для всієї популяції літніх осіб, а лише для учасників даного аналізу.

Бінарний логістичний регресійний аналіз проводили з метою встановлення зв'язку між падіннями та іншими змінними, що були визначені як значущі при однофакторному аналізі. Логістична регресія характеризувалася точністю тесту (Agresti, 2000, 2002).

Визначення потенційно неприйнятних ліків

Для встановлення ПНЛ були взяті до уваги чотири найчастіше використовувані категорії ліків, як-от критерії Бірса (2015), французький перелік препаратів Ла-Рош (2007), німецький список Пріскус (2010) та австрійські критерії Манна (2012) (AGS, 2015; Laroche et al., 2007; Holt et al., 2010; Mann et al., 2012). Сформований перелік ПНЛ складався із 94 лікарських засобів або активних інгредієнтів, з яких 54 вважалися препаратами високого ризику з точки зору падінь. Поширеність впливу цих ліків була проілюстрована діаграмою Венна (рис. 1) (Bjerrum et al., 1997).

Результати дослідження

Серед 55 осіб, які зазнали падінь (річний рівень частоти – 27,9%), було 44 жінки та 11 чоловіків. З-поміж 142 учасників, які уникнули падінь, було 106 жінок та 36 чоловіків. Не встановлено, що стать є фактором, що призводить до падінь. Переломи кісток мали місце у 24 пацієнтів (5 чоловіків та 19 жінок; 43,6% осіб, які зазнали падінь). Стосовно віку: учасники, що зазнали падінь, були старшими (84±7 років) за тих, хто не падав (80,1±9,3 року, $p<0,01$). Тобто вік ≥ 80 років був визначений як значущий фактор ризику падінь ($p<0,001$). Серед мешканців 47 (85,5%) мали вік ≥ 80 років, і всі 13 осіб, що зазнали більш ніж одне падіння впродовж року, були в цій віковій групі.

Кількість тривало застосовуваних ліків суттєво не різнилася між особами, що зазнавали та не зазнавали падінь (9,1±3,8 та 8,0±3,9 відповідно; $p<0,05$), але різнилася серед чоловіків (12,4±4,0 та 6,9±4,2 відповідно; $p<0,001$). Поліпрагмазія була значущим фактором ризику падінь ($p=0,010$).

При аналізі ПНЛ було виявлено, що 77,2% учасників приймали один або кілька препаратів із даної категорії (частка тих, хто зазнав і не зазнав падінь, становила 72,7 та 78,9% відповідно; $p<0,05$). ПНЛ, які корелювали із підвищенням ризику падінь, приймали 70,9 та 75,3% осіб, у яких трапилися й не трапилися падіння відповідно ($p<0,05$). Поліпрагмазія спостерігалася у 85,9% пацієнтів, які не зазнали, та у 98,2% тих, що зазнали падінь ($p<0,01$). Використання ПНЛ проілюстроване на діаграмі Венна, в яку був включений віковий фактор для кращого розуміння даних (рис. 1А, Б).

За винятком двох мешканців будинку престарілих, які не отримували фармакотерапію, 195 приймали 227 різних ліків, із них щонайменше 20 осіб – 22 препарати (таблиця). Для найчастіше вживаних лікарських засобів був розрахований показник ВП (95% ДІ), щоб оцінити вплив кожного на ризик падінь. За отриманими даними, з огляду на річний рівень частоти падінь 27,9%, триметазидин, вінпоцетин та пантопразол виявилися суттєвими зовнішніми факторами ризику падінь, тобто їхнє приймання було пов'язане зі зростанням частоти падінь приблизно на 12% (таблиця; рис. 2). Для тих самих препаратів був розрахований індекс ІПШ (95% ДІ). Як виявлено, орієнтовно 4-5 пацієнтів при застосуванні триметазидину і вінпоцетину та близько 6 – пантопразолу зазнавали падінь.

Змінними для моделі бінарної логістичної регресії були: вікова група ≥ 80 років; особи, які приймали пантопразол, вінпоцетин або триметазидин. Застосований метод підтвердив суттєвий вплив зазначених критеріїв на ризик падінь; відношення шансів (ВШ) становило 3,92, 2,59 та 2,32 відповідно із точністю 73,6%.

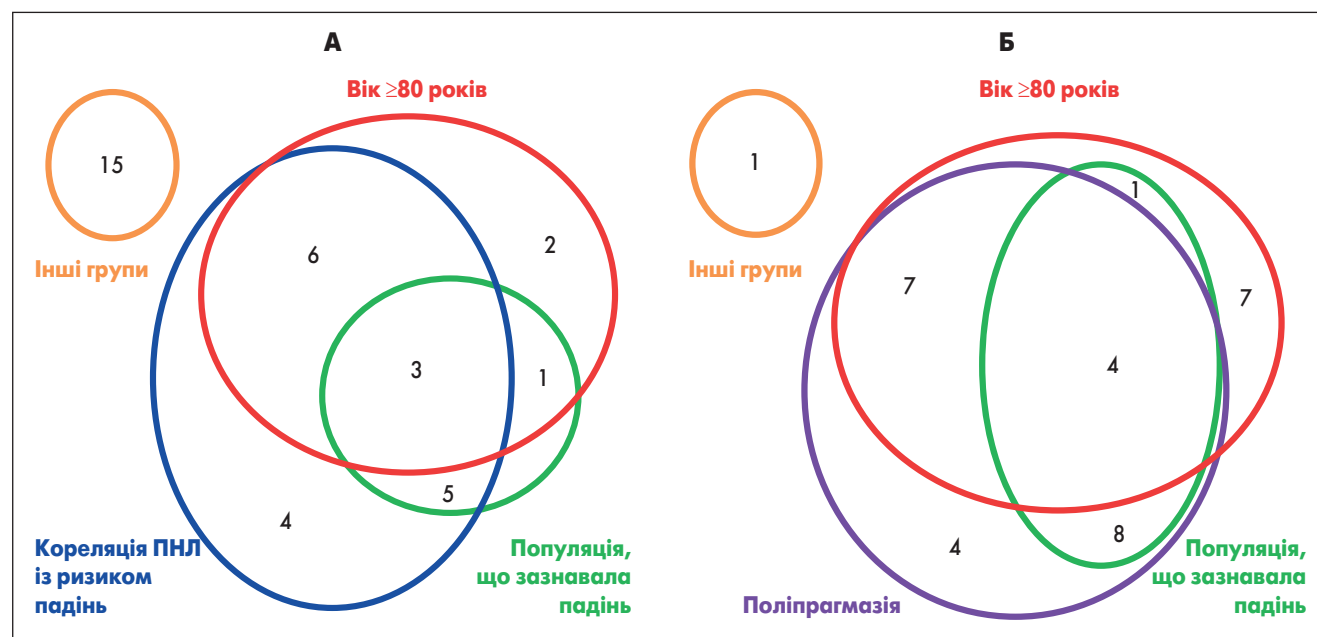


Рис. 1. Діаграма Венна: популяції, які приймали різні препарати: А) кореляція ПНЛ із ризиком падінь, віком пацієнтів та інші групи; Б) кореляція вибірки, що тривало застосовувала ≥ 4 препарати, із ризиком падінь, віком пацієнтів та інші групи

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Таблиця. ВП, пов'язана із застосуванням препаратів

Препарат	К-ть пацієнтів, що приймали препарат (%)	К-ть пацієнтів, що зазнали падіння	ВП (95% ДІ)
Триметазидин	23 (11,68%)	11	0,48 (0,30-0,66)
Ізосорбиду мононітрат	20 (10,15%)	9	0,45 (0,26-0,65)
Вінпоцетин	36 (18,27%)	16	0,44 (0,31-0,59)
Тіаприд	28 (14,21%)	12	0,43 (0,27-0,60)
Аторвастатин	29 (14,72%)	12	0,41 (0,27-0,58)
Пантопразол	52 (26,4%)	21	0,40 (0,30-0,52)
Алопуринол	21 (10,66%)	8	0,38 (0,21-0,58)
Гліцерилу тринітрат	36 (18,27%)	13	0,36 (0,24-0,51)
Фамотидин	33 (16,75%)	11	0,33 (0,21-0,49)
Левотироксин натрію	30 (15,23%)	10	0,33 (0,20-0,50)
Ацетилсаліцилова кислота	74 (37,56%)	24	0,32 (0,25-0,41)
Алпрозолам	63 (31,98%)	20	0,32 (0,23-0,42)
Бісопролол	33 (16,75%)	10	0,30 (0,18-0,46)
Амлодипін	42 (21,32%)	12	0,29 (0,18-0,42)
Пентоксифілін	29 (14,72%)	8	0,28 (0,15-0,45)
Метопролол	43 (21,83%)	10	0,23 (0,14-0,36)
Фуросемід	65 (32,99%)	15	0,23 (0,16-0,33)
Хлорид калію	68 (34,52%)	15	0,22 (0,15-0,31)
Периндоприл та амлодипін	28 (14,21%)	6	0,21 (0,10-0,39)
Аценокумарол	20 (10,15%)	4	0,20 (0,08-0,42)
Пірацетам	40 (20,3%)	7	0,18 (0,09-0,31)
Метформін	22 (11,17%)	3	0,14 (0,05-0,34)

Примітка: Зазначені препарати приймали принаймні 10% всіх учасників.

Обговорення

У процесі ретроспективного когортного дослідження тривалістю п'ять років (2010-2015 рр.) річна частота падінь серед мешканців будинку престарілих становила 27,9%. За даними CDC та BOOЗ, приблизно 30-50% осіб, які проживають у закладах тривалого догляду, зазнають падіння щороку, що вдвічі перевищує показник серед літніх людей, які живуть із родиною, а частота падінь зростає з віком (BOOЗ, 2016; CDC, 2016; Rubenstein, 1997).

Таким чином, вік ≥ 80 років є статистично значущим фактором ризику падіння, а особи, що їх зазнавали, були на чотири роки старшими, ніж ті, що не падали. Тому слід звернути увагу на популяцію 80+, оскільки вона мала майже в чотири рази вищий ризик падіння (ВШ 3,92) порівняно з тими, кому було менш ніж 80 років.

На думку багатьох геріатрів, поліпрагмація є неминучою серед пацієнтів похилого віку. В дослідженні A. Bor et al. (2017) вона була значущим фактором ризику падіння, що підтверджують дані випробувань та оглядів (Cawthon, 2011; Freeland et al., 2012; Zia et al., 2015). Зокрема, поліпрагмація призводила до вищої частоти падіння серед чоловіків порівняно з жінками. Це корелює з даними щодо рівня смертності через падіння, який є набагато вищим у пацієнтів чоловічої (46%), ніж жіночої статі (27%) у віці після 65 років (Stevens, 2005). Однак причини цього факту не є очевидними. У деяких дослідженнях було показано, що чоловіки

частіше страждають на супутні захворювання або важче переносять травму, спричинену падінням, у зв'язку з гіршим станом здоров'я, ніж жінки порівняного віку (Stevens, 2005; CDC, 2006).

Крім того, серед потенційних чинників, що зумовлюють падіння у чоловіків, можна відзначити куріння, зловживання алкоголем, а також загальні причини вторинного остеопорозу (наприклад, надмірне застосування глюкокортикоїдів та гіпогонадізм) (Laurent et al., 2013; Gielen et al., 2011). Таким чином, рекомендації та відповідні заходи щодо запобігання падінням мають бути розроблені з урахуванням гендерних аспектів, особливо у вразливих категорій населення.

Для зниження ризику падіння (та їхніх наслідків) у літніх пацієнтів необхідний частий та регулярний перегляд застосовуваних ліків, оскільки деякі вважаються потенційно неприйнятними для цієї популяції (AGS, 2015; Laroche et al., 2007; Holt et al., 2010; Mann et al., 2012). Результати дослідження з урахуванням критеріїв Бірса показали, що слід уникати використання пантопразолу понад вісім тижнів без обґрунтування, оскільки тривалий вплив інгібітора протонної помпи асоціювався зі значною вірогідністю розвитку індукованої діареї, втрати кісткової тканини та переломів. Використання пантопразолу корелювало із 2,5-разовим підвищенням ризику падіння у пацієнтів (порівняно з тими, хто не приймав препарат). Повідомлялося про тяжку гіпомагнезіємію, яка спричиняла слабкість, тетанію, делірії,

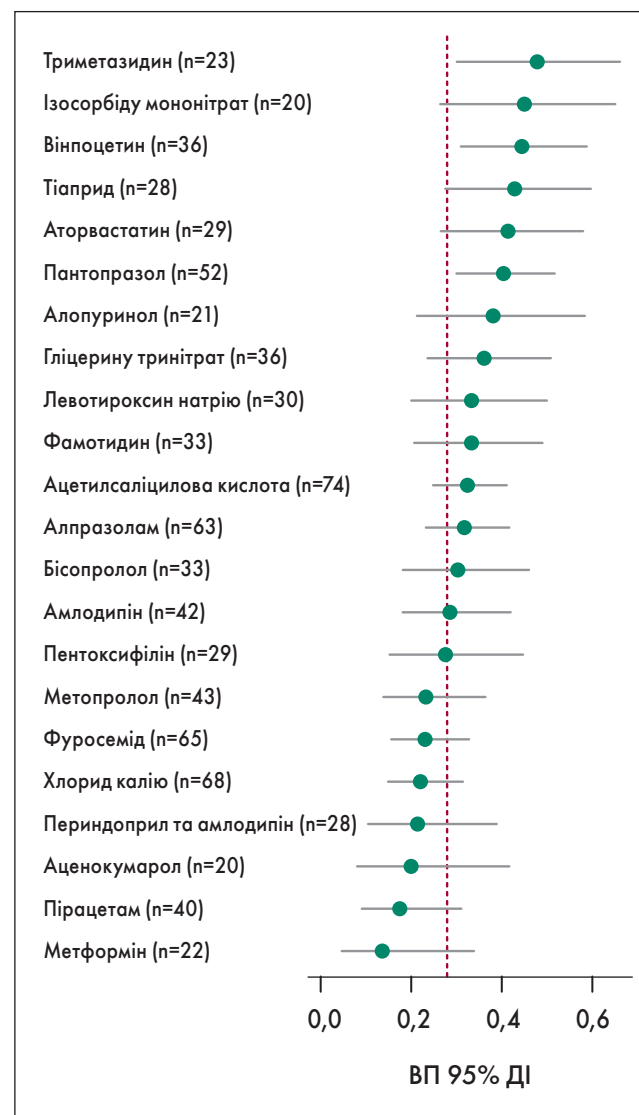


Рис. 2. ВП, пов'язана із застосуванням препаратів

Примітки: Пунктирна червона лінія показує річний рівень частоти падіння (27,9%) серед досліджуваних пацієнтів. Зазначені препарати приймали принаймні 10% всіх учасників.

судоми та запаморочення, особливо за тривалого застосування (> 3 міс.), що могло безпосередньо призводити до падіння. Оскільки пантопразол є широко застосовуваним інгібітором протонної помпи, його побічні ефекти широко вивчаються.

На додаток, вінпоцетин (ноотропний препарат) та триметазидин (антиангінальний засіб) можуть зумовлювати розвиток несприятливих явищ, що підвищують ризик падіння, як-от тремор, порушення ходи та запаморочення (ЕМА, 2012). A. Bor et al. (2017) методом бінарного логістичного регресійного аналізу виявили, що використання вінпоцетину подвоювало ризик падіння (ВШ 2,32). ІПШ вказував на те, що кожний 4-5-й пацієнт, що приймає триметазидин чи вінпоцетин, зазнає падіння (за досліджуваних обставин). Для перевірки цього висновку необхідна більша вибірка хворих, оскільки після проведення багатофакторного аналізу результат був іншим.

Показник ВП при використанні тіаприду, аторвастатину або ізосорбиду мононітрату виявився статистично незначущим щодо ризику падіння, але вартий для врахування при висвітленні результатів дослідження.

Висновки

У межах ретроспективного когортного дослідження за участю мешканців будинку престарілих показано, що старечий вік (≥ 80 років), поліпрагмація та потенційно небезпечні ліки (пантопразол, вінпоцетин або триметазидин) виявилися основними факторами ризику падіння. Поліпрагмація може являти собою незалежний чинник ризику падіння. Однак слід враховувати співвідношення користі та ризику від застосування препаратів в осіб, що зазнають падіння. Проблеми, пов'язані з фармакотерапією, можна зменшити завдяки підтвердженню впливу деяких ліків на ризик падіння.

Проте ці теоретичні критерії мають бути додатково вивчені в епідеміологічних випробуваннях, проведених у реальних клінічних умовах. Результати, отримані A. Bor et al. (2017), можуть стати міцною базою для подальших досліджень у цій галузі, а також привернути увагу фахівців у галузі охорони здоров'я до найбільш вразливих груп пацієнтів літнього віку з точки зору ризику падіння і допомогти їм у призначенні оптимального лікування.

Підготувала **Олена Коробка**

Експертна думка



Євгеній Володимирович Андрєєв, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), зауважив, що наведене дослідження має цікаві результати, особливо для українських пацієнтів. Адже у нашій країні поширена можливість купляти більшість ліків без рецепта та призначення лікаря, що підвищує ризик поліпрагмації.

На додачу, вітчизняні лікарі традиційно безпідставно бояться призначати β -адреноблокатори та варфарин, але у великій кількості застосовують метаболічну терапію. Чіткий аналіз показав, що метаболічне лікування триметазидином та ноотропне – вінпоцетином пов'язані з вищою частотою ускладнень, ніж кардіологічні препарати з доведеною ефективністю, користь від яких є безумовною.

Можливо, результати цього дослідження спонукають лікарів замислитись, що рутинне призначення метаболічних засобів широкому колу населення, особливо похилого віку, здатне спричинити тяжкі наслідки. Так само, як і приймання ноотропів, що впливають на системну гемодинаміку. Адже призначувані препарати, які додають до основної схеми лікування цереброваскулярного, серцево-судинного або ендокринного захворювання, чинять ефект на системну гемодинаміку та мозковий кровообіг не найкращим чином. Що і було наочно продемонстровано у дослідженні.

Тож при виборі препаратів для кардіо- або цереброваскулярного хворого клініцист має спиратися не на рекламу, а на діючі міжнародні рекомендації. За потреби ноотропної підтримки та реабілітації потрібно брати до уваги схему лікування основного захворювання, яке пацієнт отримує пожиттєво. Тому серед різноманіття ноотропів вибір зупиняється на препараті без впливу на гемодинаміку та печінковий метаболізм.



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹

Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴



Швидка дія^{4,5,*}



№1 у Німеччині²



Ефективніший
за бетагістин та
інші препарати⁴



Добре
переноситься^{3,4}



По



1 таб.

3 рази на день¹



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

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

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

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

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

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

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

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

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

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. 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-01-2020_V1_Poster. Затверджено 03.04.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Кетилепт® Ретард

КВЕТІАПІН



ПРАГНЕННЯ ДОСКОНАЛОСТІ

Показання*

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



Склад та форма випуску: табл. пролонг. дії., в/о 50 мг № 60; 200 мг № 60; 300 мг № 60; 400 мг № 60. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому P450 3A4. Побічні реакції. Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астения, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. №UA/8157/02/01-03-04-05. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина*

Інформація для професійної діяльності фахівців в області охорони здоров'я, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.

*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

