

Н.Р. Сохор, О.Ю. Бударна, О.Р. Ясній, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

Можливості корекції психоемоційних порушень при розсіяному склерозі

Розсіяний склероз (РС) – імуніопосередковане нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке зазвичай уражає осіб молодого віку на фоні певної генетичної схильності [9]. Клінічна багатоманітність РС зумовлена не тільки провідними органічними неврологічними симптомами, що свідчать про ураження різних функціональних систем, а й значним спектром когнітивних, афективних та інших психопатологічних розладів, які суттєво впливають на повсякденну активність, особливо при вираженому неврологічному дефіциті [1, 4]. На якість життя пацієнтів з РС найбільший вплив мають синдром хронічної втоми, біль, тривожно-депресивні та когнітивні порушення. На сьогодні вважається, що когнітивні розлади зустрічаються у 45-65% хворих з РС [2]. Депресія діагностується у 40-60% пацієнтів і значною мірою порушує когнітивну і некогнітивну діяльність. Синдром хронічної втоми – один з найбільш поширених симптомів при РС, який виявляють у 80-90% хворих [3].

На сьогодні немає уніфікованої гіпотези, яка може пояснити патогенез РС. Існують три основні концепції виникнення цього захворювання, які включають вірусну, імунну та судинну гіпотезу. Наводяться докази ролі дисфункції ендотеліальних клітин у патогенезі РС [10]. Вважається, що значне зниження перфузії в білій і сірій речовині при РС може бути результатом порушеної діяльності аксонів, астроцитарного енергетичного обміну і, ймовірно, підвищення у крові вмісту ендотеліну-1 [8]. Ендотелій мозку має високу реакційну здатність, тому він слугує як джерелом, так і мішенню для запальних білків і активних форм кисню. Підвищена проникливість гематоенцефалічного бар'єра призводить до нейрозапалення й оксидантного стресу, які залучені до патогенезу захворювань ЦНС.

В останніх дослідженнях було показано, що засобом, який пригнічує аутоімунні реакції, є газоподібний оксид азоту (NO) [11]. Зв'язуючись з арилгідрокарбонатним рецептором на поверхні Т-хелперів, монооксид азоту запобігає поширенню запальної реакції на клітини організму і не дає розвинутися аутоімунній реакції. Відповідно, ведеться активний пошук препарату на основі монооксиду азоту, який дозволить якщо не лікувати аутоімунні захворювання, то хоча б полегшувати їх перебіг.

У наш час одним із найбільш перспективних напрямів є використання природного попередника NO – L-аргініну. L-аргінін (α-аміно-δ-гуанідиновалеріанова кислота) – умовно незамінна амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Так, L-аргінін є субстратом для NO-синтетази – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах [5]. Він активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протейнів адгезії та ендотеліну-1 – потужного вазоконстриктора. Також L-аргінін зменшує оксидантний стрес шляхом гальмування синтезу асиметричного диметиларгініну.

Мета роботи: вивчити вплив Тівортину (L-аргініну) на нейропсихологічні симптоми та якість життя хворих при рецидивуючо-ремітуючому РС.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебував 61 хворий з достовірним діагнозом РС відповідно до критеріїв Макдональда

(2010). У всіх пацієнтів діагностовано рецидивуючо-ремітуючий перебіг РС, період ремісії. Вік хворих становив від 24 до 48 років (у середньому 35,2±1,2 року). Серед обстежених чоловіків було 24 (39,3%), жінок – 37 (60,7%). Тривалість захворювання становила від 2 до 12 років, у середньому 4,2±0,7 року. Загострення спостерігалися із середньою частотою 0,9±0,2 епізоду на рік. Середній бал за шкалою інвалідазації EEDS становив 5,1±0,3.

Застосовували такі методи дослідження: загальноклінічні, неврологічні, оцінку когнітивного статусу, ступеня депресії, ступеня вираження синдрому хронічної втоми та якості життя. Ступінь вираження неврологічного дефіциту та інвалідазації оцінювали за розширеною шкалою Куртцке (EDSS). Когнітивні функції досліджували за допомогою слухового тесту на додавання з усним пред'явленням числового ряду (Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT-3), призначеного для оцінки параметрів когнітивної функції, а саме перемикання уваги, швидкості сприйняття інформації на слух, запам'ятовування, а також здатності до усного рахунку. Також для вивчення когнітивних порушень використовували тест SDMT, який є дуже чутливим для виявлення когнітивних порушень органічного походження [7]. Пацієнт протягом 90 секунд замінює геометричні фігури на конкретні цифри. Відповіді можуть бути письмові або усні, тому цей тест добре підходить для застосування в осіб, які мають моторні розлади або порушення мови.

Для оцінки ступеня вираження синдрому патологічної втоми використовували шкалу оцінки ступеня вираження втоми (FSS) та модифіковану шкалу суб'єктивної оцінки астенії – MFIS 21 (Modified Fatigue Impact Scale), розроблену спеціальним комітетом Національного товариства хворих на розсіяний склероз у США. Ступінь вираження депресії визначали за допомогою опитувальника BDI-II. Шкала BDI розроблена для кількісної оцінки депресії та складається з 21 пункту, кожен із яких містить декілька тверджень, пороговий рівень ≤15 балів: легкий ступінь депресії (16-19 балів), середній (20-25 балів), виражений (>26 балів) [6]. Якість життя оцінювали за допомогою Європейського опитувальника якості життя (EQ-5D), який включає ступінь порушення рухливості, самообслуговування, звичайну повсякденну діяльність, болі (незручання), тривогу (депресію).

Відповідно до мети дослідження всіх хворих розподілили на дві групи.

42 (68,9%) пацієнти утворили основну групу (ОГ), яка отримувала препарат Тівортін[®], 29 (31,1%) хворих увійшли до контрольної групи (КГ). Препарат Тівортін[®] аспартат («Юрія-Фарм») призначали всередину за 40 хв до їди по 15 мл (3 мірні ложки) 2 рази на добу. Курс лікування становив 2 міс (60 днів). Переносимість і ефективність препарату оцінювали за відповідними параметрами та статистично обробляли.

Результати

У всіх хворих з РС під час проведення тесту PASAT-3 спостерігалось зниження когнітивних функцій, що у 6 пацієнтів проявлялося нездатністю завершити тестування, досить високими показниками неправильних та пропущених відповідей.

Таблиця. Результати тесту PASAT до і після лікування хворих з РС в основній та контрольній групах (M±m)				
Показник	ОГ		КГ	
	1	2	1	2
Загальна кількість правильних відповідей	34,27±2,97	47,35±3,89*	31,70±2,83	39,00±5,39
Кількість правильних відповідей при виконанні першої половини завдання	20,11±2,41	29,14±2,79*	19,75±2,36	23,17±2,96
Кількість правильних відповідей при виконанні другої половини завдання	18,32±2,05	27,41±2,39*	17,40±3,09	21,50±2,19
Кількість помилок при виконанні завдання	2,91±0,89	1,69±0,67*	3,06±0,87	2,57±0,34
Кількість пропущених відповідей	14,51±3,18	8,50±2,67	15,45±2,07	12,30±3,05
Примітка. 1, 2 – відповідно значення до та після лікування. *показники достовірні щодо значень КГ.				

Результати тесту PASAT-3 після проведеного лікування в ОГ показали, що лише 2 хворих не змогли завершити тест. Також отримані дані свідчили про суттєве зниження когнітивної дисфункції за рахунок підвищення швидкості обробки рахункової інформації і здатності виконувати два завдання одночасно (табл.). У пацієнтів збільшувалася кількість правильних відповідей, що становило 34,27±2,97 та 47,35±3,89 відповідно до і після лікування препаратом Тівортін[®] як у першій (20,11±2,41 і 29,14±2,79 відповідно), так і у другій половині завдання (18,32±2,05 і 27,41±2,39 відповідно). Також зменшувалася кількість помилок (2,91±0,89 та 1,69±0,67 відповідно) і пропущених відповідей (14,51±3,18 та 8,50±2,67 відповідно). Більшість показників тестування після лікування у пацієнтів ОГ

достовірно (p<0,05) відрізнялися від значень у хворих КГ.

SDMT також виявив зміни в когнітивній сфері у хворих з РС. Так, до початку лікування в ОГ кількість правильних відповідей становила 56,21±2,32, у КГ – 58,72±2,71. Повторне тестування показало збільшення кількості правильних відповідей в обох групах. Проте в ОГ кількість правильних відповідей була достовірно (p<0,05) вищою, ніж перед курсом лікування, і становила 64,54±1,99, у КГ результати SDMT достовірно не відрізнялися від вихідних значень і становили 60,3±2,11. Показники хворих ОГ після лікування були достовірно (p<0,05) вищими, ніж у КГ.

Ознаки синдрому хронічної втоми за шкалою FSS засвідчили, що у 52 (85,2%) пацієнтів з РС спостерігається втома різного ступеня вираження. Втому легкого ступеня зареєстровано у 22 (33,9%), середнього ступеня – у 30 (49,2%) та виражену – у 9 (14,8%) хворих. Середній бал за шкалою FSS становив 3,92±0,46 (4,05±0,42 в ОГ та 3,87±0,51 у КГ).

Результати тестування за шкалою MFIS показали наявність астенії у пацієнтів з РС за показниками двох підшкел: когнітивні і фізичні порушення.

Підраховували показник за кожною з підшкел і загальний рівень оцінки астенії. Виявлено підвищення таких когнітивних показників астенії, як недостатність функції уваги (до 2,91±0,95 та 2,74±1,12 відповідно в ОГ і КГ), зниження концентрації уваги (2,39±1,10 та 2,44±0,89), нездатність зосередитися (2,71±1,17 та 2,62±1,03). Виявлено порушення пам'яті (2,64±0,84 та 2,72±0,87 в ОГ і КГ). Також у пацієнтів з РС спостерігалися порушення пам'яті, що проявлялося у вигляді таких розладів мислення, як його недостатня продуктивність (2,61±0,72 та 2,47±0,81), зниження швидкісних характеристик (2,21±0,56 та 2,15±0,72), нездатність доводити до кінця роботу, яка вимагає розумового напруження (2,59±0,85 та 2,61±0,92).

Відповідно до результатів тестування за шкалою FSS спостерігався позитивний

вплив лікування Тівортіном на синдром патологічної втоми у хворих ОГ. Зменшилася кількість пацієнтів із втомою середнього та важкого ступеня вираження. Виявлено достовірне покращення показників порівняно з хворими КГ. Середній бал після 2-місячного курсу лікування Тівортіном в ОГ становив $2,71 \pm 0,39$, у КГ — $3,34 \pm 0,42$.

Повторне тестування за шкалою MFIS показало, що препарат Тівортін® сприяє зниженню ступеня вираження як фізичних, так і когнітивних порушень, пов'язаних з астеною. Так, зареєстровано покращення показників шкали MFIS, пов'язаних з функцією уваги: підвищення концентрації уваги ($1,91 \pm 0,65$ в ОГ та $2,25 \pm 0,71$ у КГ), здатності до зосередження ($1,98 \pm 0,57$ та $2,35 \pm 0,64$ відповідно). Спостерігалось покращення пам'яті ($2,14 \pm 0,45$ в ОГ та $2,56 \pm 0,67$ у КГ). Покращувалися показники мислення: продуктивність ($1,69 \pm 0,55$ та $2,14 \pm 0,73$ відповідно в ОГ і КГ), швидкість ($1,48 \pm 0,61$ та $1,85 \pm 0,49$) і витривалість до розумового напруження ($2,05 \pm 0,39$ та $2,41 \pm 0,51$).

Наявність депресії також знижує якість життя у хворих на РС. Згідно з даними аналізу результатів тестування за BDI-II у 42 (68,9%) пацієнтів з РС спостерігалися депресивні розлади різного ступеня вираження: в ОГ — у 25 (59,5%), у КГ — у 17 (58,6%). В ОГ легкий депресивний стан виявлено у 17 (27,9%), помірний — у 7 (11,5%), високий — у 1 (1,6%) хворого. У КГ легка депресія спостерігалася у 12 (19,7%) пацієнтів, помірна — у 5 (8,2%). У хворих переважали такі симптоми: втома або виснаження спостерігалися у 41 (67,2%) пацієнта, труднощі із зосередженням уваги — у 38 (62,3%), втрата енергії — у 34 (55,7%), плаксивість — у 15 (24,6%), сум — у 17 (27,9%).

Після лікування Тівортіном кількість хворих із симптомами депресії становила 28 (45,9%), серед них 22 (36,1%) пацієнти з легкою та 6 (9,8%) — із помірною депресією. Депресію було діагностовано у 15 (32,7%) хворих ОГ та у 13 (44,8%) пацієнтів КГ. Кількість хворих ОГ з депресивним синдромом після лікування була достовірно нижчою, ніж у КГ ($p < 0,05$).

Опитувальник EQ-5D є неспецифічним засобом оцінки якості життя. За його допомогою було виявлено порушення за чотирма з п'яти показників, а саме: порушення рухомості у 39 (63,9%), активності у повсякденній діяльності — у 42 (68,8%), наявність больових відчуттів та нездужання — у 34 (55,7%), а також зміни настрою — у 28 (45,9%) пацієнтів. До лікування середній бал за цим опитувальником в ОГ становив $59,5 \pm 2,1$ мм, у КГ — $60,3 \pm 1,9$ мм (за ВАШ, за допомогою якої хворі оцінювали стан свого здоров'я). Через 2 міс якість життя у пацієнтів ОГ підвищилася, що проявлялося підвищенням повсякденної активності, зменшенням больових відчуттів до $71,2 \pm 2,5$ мм, і була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж у хворих КГ, — $64,6 \pm 2,0$ мм.

Таким чином, лікування препаратом Тівортін® протягом 2 міс сприяло покращенню якості життя пацієнтів у результаті зниження ступеня вираження втоми, когнітивних порушень та депресивного синдрому. Зареєстровано добру переносимість та відсутність побічних реакцій на тлі застосування Тівортіну у хворих з РС.

Висновки

1. У пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим РС виявлено порушення з боку когнітивної сфери (за даними PASAT-3 та SDMT).
2. У хворих з РС спостерігалися прояви астеничного синдрому (85,2%), прояви депресії (68,9%) та зниження якості життя.
3. Лікування препаратом Тівортін® покращує когнітивні функції, зменшує прояви депресії та астеної, підвищує якість життя пацієнтів з РС.
4. Рекомендована схема застосування Тівортіну при ремітуючо-рецидивуючому РС у період ремісії: розчин Тівортіну аспартату перорально протягом 2 міс у дозуванні 15 мл двічі на добу.

Література

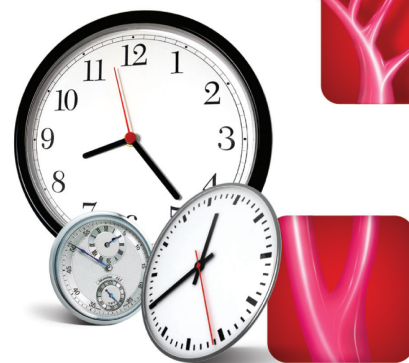
1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — Миклош, Москва, 2004. — 540 с.
2. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом / Т.Г. Алексеева, Е.В. Ениколопова, Е.В. Садальская и др. // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2002.
3. Негрич Т.І., Кирилюк С.Я., Хубетова І.В. Роль симптоматичної терапії антиоксидантного спрямування в лікуванні хворих на розсіяний склероз. — Практикуючий лікар. — 2013. — № 3. — С. 97-101.
4. Опыт применения препарата Цераксон® у пациентов с рассеянным склерозом прогрессивного типа течения / В.В. Васильевский, Н.П. Волошина, Т.Н. Ткачева, Т.В. Негреба и др. // Український медичний часопис. — 2014. — № 1 (99).
5. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. — 2009. — № 5 (73) IX-X.
6. Старинець Н.Г. Фактори суїцидальності при розсіяному склерозі // Международный неврологический журнал. — 2013. — № 6 (60).
7. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis / Judith M. Sonder, Jessica Burggraaff, Dirk L. Knol, Chris H. Polman, Bernard M.J. Uitendaele // Mult Scler J. — 2013. — 19(12): 2352-2361.
8. D'haeseleer M., Cambron M., Vanopdenbosch L., De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis // Lancet Neurol. — 2011, Jul; 10 (7): 657-66.
9. Multiple sclerosis and cerebral endothelial dysfunction / Alexander J.S., Zivadinov R., Maghzi A.N. et al. // Pathophysiology 2011 Feb 18 (1): 3-12.
10. Paula Grammas, Joseph Martinez, Bradley Miller Cerebral microvascular endothelium and the pathogenesis of neurodegenerative diseases // Expert Reviews in Molecular Medicine. — Volume 13. — 2011, e19 (22 pages).
11. Regulation of type 17 helper T-cell function by nitric oxide during inflammation. Edited by Yoichiro Iwakura, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan, and accepted by the Editorial Board April 19, 2011 (received for review January 13, 2011).

3

ТІВОРТІН® Незамінний донатор оксиду азоту



- сповільнює прогресування хронічної цереброваскулярної патології;
- профілактика повторних порушень мозкового кровотоку;
- рання реабілітація після перенесеного ГПМК;
- кардіопротективна дія: підвищує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження.*



www.tivortin.com

* Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. 2009.-5.

Форма випуску:
4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспартат (1г/5мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарський препарат Тівортін® та Тівортін® аспартат. Тівортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містить 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Склад: 5 мл розчину містить L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспартатної — 0,43 г). Покази до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперліпостеремія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарду, міокардіопатія, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідиопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, стрептогенна гіперамоніємія. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плоду і преєклампсія, метаболічний алкалоз, гіпокаліємія та астенічний стан. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіпертрофованій аорти, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину на перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Дозова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпокісії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортін® аспартат. Розчин для перорального застосування. Застосовується внутрішньо, приймається під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперліпостеремії, стані після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3-6 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідиопатичній легеневої гіпертензії, хронічній постемболічній легеневої гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпокаліємії і астенічних станах, імунореакції при зниженні функції виловлювача заліза по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу лікування — 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, не зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, фібрит в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РТМД України №194/9941/01/01 від 18.08.2009 р. №194/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці. Маєть розроблено: ТОВ «Бі-Бі-Медіа». Фото: Shutterstock.com/

ЮРІЯ-ФАРМ

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua

