



№ 3 (38)
вересень 2016 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633

Здоров'я України®

XXI Стартове

Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



Доктор медицинских наук,
профессор
Татьяна Литовченко

Кластерная
головная боль

Читайте на сторінці **25**



Доктор медичних наук,
професор
Наталія Марута

Шизофренія, коморбідна
з іншими психічними
та поведінковими розладами

Читайте на сторінці **37**



Доктор медицинских наук
Игорь Марценковский

Тикозные расстройства:
диагностика и терапия

Читайте на сторінці **44**



Доктор медичних наук
Михайло Орос

Порівняльний аналіз
поширеності депресії
серед відносно здорових
і хворих людей

Читайте на сторінці **50**



Доктор медичних наук,
професор
Юрій Горанський

Карбамазепін
у лікуванні епіліпсії

Читайте на сторінці **62**

АКТОВЕГІН

Потужний універсальний антигіпоксант



**ЕНЕРГІЯ
ЖИТТЯ**



Переможець щорічного конкурсу професіоналів
фармацевтичної галузі України «Панацея»
2006, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015 років

- Для лікування судинних і метаболічних захворювань головного мозку*
- Для патогенетичної терапії діабетичної полінейропатії*
- Для лікування патології судин нижніх кінцівок*

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актовегін. Дієча речовина. Депротеїнізований гемодериват із крові телят. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код ATC A16AX10. **Показання.** Захворювання головного мозку судинного та метаболічного генезу (у тому числі деменція). Порушення периферичного (arterіального, венозного) кровообігу та іх ускладнення (артеріальні аніопатії, венозна тромбічна виразка). Діабетична полінейропатія. **Протипоказання.** Гіперчувствливість до компонентів препарату. **Фармакологічні властивості.** На молекулярному рівні Актовегін сприяє прискорення процесів утилізації кисню (підвищуючи стійкість до глікозу) і тромбозу, тим самим сприяє підвищенню енергетичного метаболізму. У пацієнтів з цукровим діабетом і діабетичною полінейропатією об'єктивно зменшується розподіл чутливості, покращується психічне самопочуття. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай переноситься добре. У поєднаннях випадках можуть виникати анатипатичні (алергічні) реакції, анатипатичні шок. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №УА/1223/01/01, №УА/1132/02/01. **Виробник:** ТОВ «Кусум Фарм», Україна (улаковка з форми в bulk фірми-виробника «Тakeda Австрія ТМХ», Австрія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інструкція для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. *Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

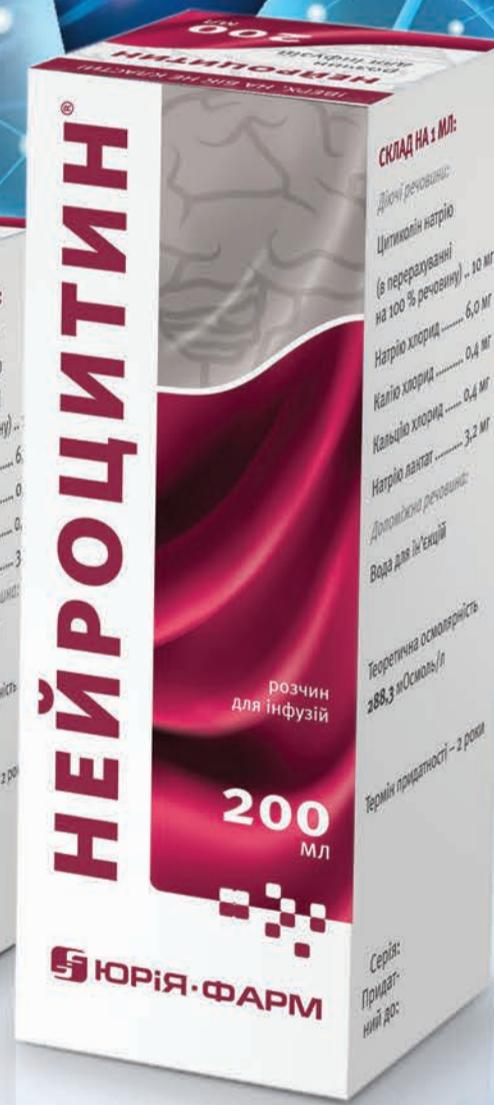
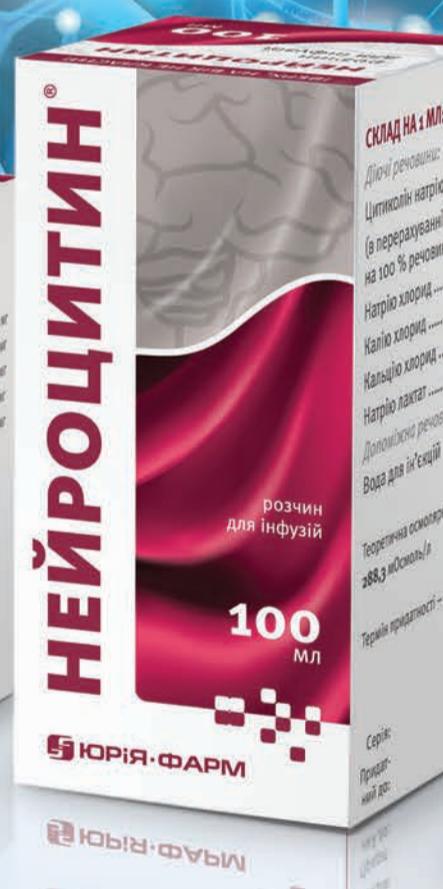
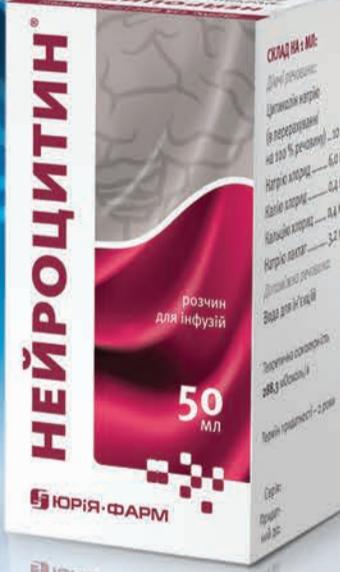
НЕЙРОЦИТИН®

Комплексна нейропротекція
при порушеннях мозкового кровообігу¹

ЗНИЖУЄ
ПОШИРЕННЯ
АПОПТОЗУ*

ШВІДКА
ФУНКЦІОНАЛЬНА
РЕАБІЛІТАЦІЯ*

ВІДНОВЛЮЄ
ЗОНУ
ГІПОКСІЇ*



*Скорочена інструкція для медичного застосування препарату НЕЙРОЦИТИН®
Склад/1 мл розчину містить: натрію лактат – 3,2 мг, цитиколін натрію (у перерахунку на цитиколін) – 10 мг, натрію хлорид – 6 мг, калію хлорид – 0,4 мг, кальцію хлорид дигідрат – 0,27 мг. Теоретична осмолярність – 288,3 мОsmоль. Лікарська форма: Розчин для інфузії. Фarmacотерапевтична група: Електроліти в комбінації з іншими засобами. Код ATX B05B B04. Фармакологічні властивості: Нейроцитин – сольовий розчин із збалансованим вмістом електролітів та цитиколіну. Завдяки стабілізуючій дії на мембрани зменшує набряк мозку. Цитиколін зменшує об'єм пошкодженої тканини, попереджає загибель клітин, діючи на механізми апоптоzu. Чинить профілактичну нейропротекторну дію при вогнищевих інсультах мозку. Сприяє швидкій функціональній реабілітації пацієнтів при гострих порушеннях мозкового кровообігу, виникнучі швидкі пошкодження тканин мозку, що підтверджується результатами рентгенологічних досліджень. При черепно-мозкових травмах скорочує тривалість відновного періоду і зменшує інтенсивність посттравматичного синдрому. Повноцінне дифузіє об'єму мозкової тканини. Показання: Гостра фаза порушень мозкового кровообігу, ускладнення і наслідки порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її наслідки. Неврологічні розлади (когнітивні, сенситивні, моторні), спричинені швидкільською патологією, дегенеративним та судинним походженням. Протипоказання: Підвищена чутливість до компонентів препарату, підвищений тonus парасимпатичної нервової системи, гіперволемія, гіпернатріємія, гіперхлоремія, алкалоз, метаболічний літакоз, метаболічна гіперглукемія, метаболічна гіперлактатемія, недостатність олігурії, анурі, пілінкова недостатність (через зменшення утворення гідрокарбонату з лактату), гостра ниркова недостатність, гіперкальцемія, позаклітинна гілерідотерапія, набряк легенів, набряк мозку. Основні риски: Атереліяна гіпертензія, гіперволемія, гіперхлоремія, гіпернатріємія. Диспансеризація: Диспансеризація електролітів у сироватці крові, метаболічний алкалоз, хлоридний ацидоз, гіперволемія. Озаб, набряк, алергічні реакції, висипання, свербіж, ангіоневротичні атаки, інфекційний шок, підвищення температури тіла, кропивник. Зміни у власності інфузії: підвищена ізотонія, висипання, свербіж, еритема. Упаковка: По 50 мл, 100 мл, 200 мл у пляшці; по 1 пляшці в пачці; по 100 мл або 200 мл у контейнерах. Категорія відпуску: Зареєстровано ТОВ «Юрія-Фарм». РП МОЗ України UA/14906/01/01 від 17.02.2016 р.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини та фармацевтики. Для розміщення у спеціалізованих виданнях за розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та подібній тематиці.
Повна інформація, в тому числі імунологічні побічні ефекти, наявні в Інструкції для медичного застосування.

1. Мається на увазі комплексна дія компонентів препарату Нейроцитин, які доповнюють дефіцит ОЦК, зменшують набряк мозку та забезпечують нейропротекторну дію.

Набряк головного мозку при ішемічному інсульті: профілактика та лікування

Ішемічний інсульт нерідко супроводжується розвитком набряку головного мозку, що значно погіршує його прогноз. У той же час низка заходів з профілактики та адекватна терапія, якщо набряк все ж таки виник, здатні суттєво покращити результати лікування.

Про сучасні підходи до ведення пацієнтів з ішемічним інсультом та набряком головного мозку учасникам Симпозіуму центральної Європи з неврології, нейрохірургії та психіатрії «Карпати» розповіла завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Вікторія Анатоліївна Гриб.

Патогенез набряку головного мозку при ішемічному інсульті

Для розуміння менеджменту попередження та лікування набряку мозку у хворих з ішемічним інсультом професор нагадала практичним лікарям певні постулати водно-електролітного балансу та його порушення.

Порожнина черепа – це, перш за все, обмежений об’єм. Згідно з доктриною Монро-Келлі всередині цього має утримуватися динамічна рівновага трьох складових: мозку, ліквору й крові. При збільшенні об’єму одного з інгредієнтів або при появлі нового, наприклад гематоми, об’єм решти складових компенсаторно зменшується. Якщо цього не відбувається, спостерігається підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) і розвиток дислокації мозку. Доктрина Монро-Келлі існує більше двохсот років і добре поєднується з концепцією попередження вторинної ішемії головного мозку при ішемічному інсульті. Схематично можна представити наступну послідовність подій. Наростаюча ішемія мозку викликає його набряк із збільшенням об’єму церебральної тканини. Підвищення мозкового об’єму супроводжується збільшенням ВЧТ. Внутрішньочерепна гіпертензія перешкоджає адекватному кровопливуну, знижуючи церебральний перфузійний тиск. Це, у свою чергу, поглиблює ішемію і набряк мозку. Відповідно до доктрини для профілактики вторинних пошкоджень необхідно проводити заходи щодо забезпечення адекватної церебральної перфузії і оксигеназії, що зменшує вірогідність поширення ішемічних пошкоджень і набряку мозку. Отже, ці лікувальні дії фактично є засобами проти набрякової терапії.

Чим же по суті є набряк? Це збільшення кількості рідини в тканинах за межами судин. Коли мова йде про водно-електролітний гомеостаз організму, всю рідину поділяють на дві частини: більша частина знаходитьться всередині клітини (66%), а менша – позаклітинно, розподіляючись в судинах та інтерстиції. Утримуючи об’ємне співвідношення між цими трьома секторами (внутрішньоклітинний, інтерстиційний (міжклітинний) та внутрішньосудинний простор), забезпечуємо нормальне функціонування організму. При збою цього балансу клітина або бубнявіє, або зморщується, або ж спостерігається набряк мозку – накопичення рідини в міжклітинному просторі.

Щоб зберегти рівновагу трьох основних секторів в організмі, слід розуміти їх властивості. Так, плазма (внутрішньосудинний простор) та інтерстиційна рідина відрізняються за складом тільки за рахунок концентрації білків; в інтерстиції білка менше. Така різниця створює колоїдно-осмотичний тиск, що дозволяє переміщувати рідину з інтерстицією в судинне русло. А електролітний склад цих двох рідин однаковий.

Для того, щоб клітина нормально функціонувала, і температура, і склад цитоплазми повинні утримуватися у вузьких межах нормального гомеостазу. Склад цитоплазми сильно відрізняється від складу інтерстиційної рідини. Але осмолярність внутрішньоклітинної та інтерстиційної рідин однакові.

Весь обмін речовин між клітиною та інтерстиціальним простором відбувається через клітинну мембрани. Підтримка гомеостазу – енергоемний процес, тому гіпоксія і голод – це основні фактори клітинного ушкодження.

Отже, метою осмотичної регуляції є підтримка постійного об’єму клітини. Простими осмолітами – речовинами, що впливають на переміщення води через клітинну мембрани для підтримки об’єму клітини – є неорганічні іони, такі як натрій, калій, хлор, магній, кальцій, іони фосфату, сульфату і гідрокарбонату. Натрію, калію і хлору належить найбільша роль в регуляції об’єму клітини. Крім того, всі органічні речовини, розчинені в цитоплазмі, також беруть участь у підтримці осмотичної рівноваги відповідно до законів осмосу.

Na^+ – це основний катіон, що створює електричний потенціал позаклітинної рідини: в нормі в клітині – від’ємний заряд, в інтерстиціальному просторі – позитивний. Рівень концентрації Na^+ формує осмолярність плазми та інтерстиційної рідини. Цей електроліт майже повністю відсутній в цитоплазмі і не проходить в клітину. Клітинна мембрана вільно пропускає тільки воду і речовини, що розчинні в жирах. Це кисень, вуглекислий газ, сечовина, етанол і метанол. Інші розчинні речовини проходять через клітинну мембрани через спеціально керовані канали або в результаті активного транспорту, що виконують білки-переносники. Тому зниження концентрації Na^+ в інтерстиції призводить до переміщення води в клітину – «клітина бубняє». Підвищення концентрації Na^+ в інтерстиції призводить до переміщення води з клітини в міжклітинний простір – «клітина зморшується».

В таблиці відображені стан свідомості хворих за рівнем Na^+ в плазмі крові.

Доповідач нагадала, що будь-який набряк – це збільшення кількості екстрасудинної рідини. За механізмом розвитку набряк головного мозку може бути цитотоксичним, вазогенним, інтерстиціальним, а також осмотичним.

Перший варіант набряку, цитотоксичний, який ще називають набубнявінням головного мозку, зумовлений пошкодженням проникності мембрани внаслідок несправності калій-натрієвого насосу, коли в клітині накопичується Na^+ , а разом з ним і вода. Робота Na^+-K^+ -АТФази досить енерговитратна: для викидання всього трьох іонів Na^+ з клітини необхідно досить багато енергії для перетворення АДФ у АТФ. Це неможливо при ішемії і досить проблематично при гіпоксії. Цитотоксичний набряк локацією переважно в сірій речовині головного мозку, там, де розташовані тіла нейронів – найбільш енергозалежніх клітин.

Вазогенний набряк (це і є власне набряк) виникає при порушенні функцій гематоенцефалічного бар’єру, що призводить до підвищення проникливості мозкових капілярів, внаслідок чого відбувається ексудація білків, а також будь-яких інших розчинених в плазмі речовин у міжклітинний простір. Небезпека цього набряку залежить від кількості ушкоджених капілярів. Він більш виражений у білій речовині головного мозку. Гідростатичний набряк як варіант вазогенного спостерігається при гострій гіпертензійній енцефалопатії в результаті прямої передачі гідростатичного тиску на капіляри головного мозку і найчастіше виникає на тлі гіперволемії. Перитуморозний набряк мозку за механізмом розвитку також вважається варіантом вазогенного.

Осмотичний набряк розвивається в результаті порушення осмотичного градієнту внутрішньоклітинного і внутрішньосудинного секторів при непошкодженному гематоенцефалічному бар’єру. При цьому вода переміщується із судинного русла в тканину мозку, що спостерігається при надлишковому вживанні води і при розвитку синдрому надмірної секреції антидіуретичного підкожного інсуліну.

Таблиця. Стан свідомості хворих за рівнем Na^+ в плазмі крові

Na^+ плазми, мосм/л	Клінічна картина
135-145	Норма
<125 або >170	Сопор
<120 або >180	Кома і судомі
<110 або >200	Смерть



В.А. Гриб

гормону, в умовах гемодіалізу або при швидкій корекції гіперглікемії при лікуванні гіперосмолярно-гіперглікемічного стану.

Інтерстиційний набряк ще називають гідроцефальним; він розвивається при арезорбтивні або оклюзійні гідроцефалії. Під впливом підвищеного лікворного тиску відбувається посилення фільтрації ліквора в периентрикулярну зону мозку, що виявляється зниженням цільності мозкової речовини за даними комп’ютерної томографії.

Зазвичай при набряку мозку має місце поєднання кількох механізмів.

У патогенезі набряку головного мозку при ішемічному інсульті найважливішу роль відіграють два компоненти – цитотоксичний та вазогенний.

Так, внаслідок ішемії з критично низьким енергетичним потенціалом і викликаної нею аноксичної деполяризації порушується функція калій-натрієвого насосу, в результаті чого калій виходить, а натрій, навпаки, заходить у надмірній кількості в клітини. Вода за законом осмосу надходить слідом за натрієм в клітини нейроглії та нейроні, що викликає цитотоксичний набряк головного мозку. Виникає набубнявіння нейронів і перш за все астроцитів, які розташовані навколо капілярів. Важливим є те, що і ендотеліоцити також бубнявіння. Якщо швидко відновити кровотік, відбувається регрес цих змін. Але при тривалій ішемії просвіт капілярів за рахунок набубнявілих структур (ендотелію – зсередини і астроцитів – ззовні) звужується (судини не спазмують!) настільки, що навіть після відновлення плину кров не надходить в капіляри, проникливість гематоенцефалічного бар’єру ще більше збільшується, а набряк нарощає.

Водночас внаслідок ішемії також відбувається пошкодження гематоенцефалічного бар’єру. Доповідач нагадала, що особливістю церебральних капілярів є дуже щільні контакти між ендотеліальними клітинами порівняно з іншими тканинами організму. Це необхідно для того, щоб вода та інші компоненти крові взаємодіяли не проникали між ендотеліоцитами, тобто щоб не відбувався пасивний транспорт. Весь обмін речовин через гематоенцефалічний бар’єр здійснюється через мембрани ендотеліоцитів. Ішемія при інсульті вражає не тільки нейрони та нейроглію, але й ендотеліоцити мозкових капілярів, викликаючи накопичення в них рідини. Внаслідок цитотоксичного набряку ендотеліоцитів контакти між ними розтягаються, слабшають, тобто створюються умови для проникнення рідини у міжклітинний простір.

Предиктори розвитку набряку головного мозку й основні напрями профілактики

Набряк головного мозку в пацієнтів з ішемічним інсультом може розвиватись із різною швидкістю. В деяких випадках має місце близькавічний перебіг (24-36 год), в інших – поступово прогресуючий (протягом кількох днів). Чим повільніше це відбувається, тим більше можливостей у лікарів зупинити його прогресування.

У яких же пацієнтів варто очікувати розвитку набряку мозку, щоб застосувати відповідні профілактичні заходи? На жаль, високоспецифічних методів прогнозування на сьогодні немає, однак деякі закономірності все ж таки виявлені. Так, предикторами та факторами ризику розвитку набряку мозку на тлі ішемічного інсульту є:

– дифузне сповільнення і збільшення амплітуди дельта-активності на електроенцефалограмі у перші 24 години;

Продовження на стор. 4.

Набряк головного мозку при ішемічному інсульті: профілактика та лікування

Продовження. Початок на стор. 3.

- такі симптоми, як геміплегія, тотальна або виражена афазія, виражена дизартрія, парез погляду, ніглект, ранній синдром Горнера, рання нудота та блювання;
- ступінь тяжкості інсульту за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) більше 20 балів для домінуючої півкулі та більше 15 балів для недомінуючої;
- застійна серцева недостатність;
- лейкоцитоз;
- жіноча стать.

Профілактика набряку головного мозку при інсульти передбачає оптимізацію перфузії, оксигенациї та венозного дренажу, зниження метаболічних потреб мозку, уникнення втручань, що можуть погіршувати іонний та осмолярний градієнт. Говорячи про конкретні заходи, доповідач підкреслила необхідність контролю та підтримки нормального артеріального тиску, згадала про підвищене положення верхньої частини тіла (приблизно на 30 градусів), достатнє харчування (ентеральне чи парентеральне), емоційний спокій. Важливим є моніторинг кількості рідини, що вводиться і виводиться, і аналіз водно-електролітного статусу з контролем і підтримкою осмолярності крові. Не-припустимим є використання осмотично активних препаратів в умовах гіпернатріємії і гіпоосмолярних синдромів.

Слід враховувати, що в людини масою 70 кг втрата води при мінімальних фізичних навантаженнях приблизно становить: сеча — 1500 мл (60%), втрата через шкіру і легені — 700 мл (28%), піт — 200 мл (8%), фекалії — 100 мл (4%), всього — 2500 мл. При підвищенні температури тіла на 1 градус організм втрачає ще 500 мл рідини. Надхodження рідини становить: випита рідина — 1500 мл (60%), їжа — 750 мл (30%), метаболічна вода — 250 мл (10%), всього — 2500 мл. Рекомендовано утримувати позитивний водний баланс, дотримуючись постулатів ЗН-терапії: керована артеріальна гіпертензія та гіперволемічна гемоділюція (Triple-H: Hypertension, Hypervolemia, Hemodilution).

На осмолярність крові при інсульти можуть впливати зовнішні чинники, наприклад неадекватна інфузійна терапія або, що спостерігається частіше, відсутність питного режиму, недостатнє харчування. Якщо осмолярність плазми знижується до <290 осмоль/л, рідина починає переміщуватися з судинного русла до тканин, зокрема головного мозку, що викликає його набряк. Отже, у пацієнтів з інсультом важливо контролювати осмолярність крові (бажано кілька разів на день, оскільки рівень швидко змінюється) та підтримувати її в діапазоні 290–320 осмоль/л (в нормальному стані осмолярність крові становить 280–300 осмоль/л). Для розрахунку рівня осмолярності використовуються наступні формули:

$$2 \times Na^+ + \text{глюкоза} + \text{сечовина}$$

або

$$2 \times (Na^+ + K^+)$$

або

$$1,862 \times (Na^+ + \text{глюкоза} + \text{сечовина}) + 9.$$

Найбільш доступним, але досить приблизним може бути наступний розрахунок осмолярності крові:

$$Na^+ \times 2$$

Особливості ведення пацієнтів із інсультом, ускладненим набряком мозку

З того часу, як в 1919 році було встановлено вплив осмолярності на вміст води в мозку, доведене введення гіпертонічних розчинів стало наріжним каменем в лікуванні набряку мозку і внутрішньочерепної гіпертензії. Згідно з доктриною Монро-Келлі підвищений ВЧТ лікували, впливаючи на об'єм інtrakranialних судин за допомогою гіпервентиляції або зменшуючи об'єм ліквору. В ургентних випадках зменшували об'єм мозку шляхом введення гіпертонічних розчинів, зокрема сорбітолу, або зниження в'язкості крові (гемоділюція!), або ж вазоконстрикції (не розширювати судини!). Для зниження ВЧТ також використовували осмотерапію.

Підкреслено, що останнім часом в іноземній літературі дедалі рідше зустрічається поняття «проти набрякова терапія». Воно замінене термінами «корекція внутрішньочерепної гіпертензії» або «зниження ВЧТ».

При веденні пацієнтів з інсультом та набряком головного мозку доповідач порадила керуватися в першу

чергу рекомендаціями Американської асоціації серця (ANA) та Американської асоціації інсульту (ASA) — єдиним на сьогодні досить детальним клінічним керівництвом з цієї теми, що було опубліковане у 2014 році.

! Згідно з цією клінічною настанововою значна роль у веденні пацієнтів з інсультом та набряком головного мозку відводиться адекватній інфузійній терапії з використанням ізотонічних розчинів (клас рекомендації ІІв, рівень доказів С). При її проведенні не рекомендовано використання гіпотонічних чи гіпоосмолярних розчинів (клас рекомендації ІІІ, рівень доказів С). Доповідач підкреслила, що інфузійну терапію слід проводити під контролем діурезу (мета — нульовий баланс рідини).

Осмотичні діуретики (манітол, гіпертонічні та гіперосмолярні розчини) не рекомендовано застосовувати з профілактичною метою при інсульти (клас рекомендації ІІІ, рівень доказів С), але їх призначення доцільне при прогресуючому погіршенні набряку головного мозку (клас рекомендації ІІа, рівень доказів С). Загалом застосування осмодіуретиків як гіперосмолярних розчинів може привести до порушення функціонального стану гематоенцефалічного бар’єру за рахунок збільшення міжендотеліальних щілин. Як підкреслила доповідач, салуретики у лікуванні набряку головного мозку використовувати взагалі заборонено.

Конкретні цільові показники артеріального тиску в цій категорії хворих не встановлені, але при вираженій гіпертензії (>220/105 мм рт. ст.), що характеризується високим ризиком геморагічної трансформації, варто розглянути доцільність антигіпертензивної терапії (клас рекомендації ІІв, рівень доказів С).

Дуже важливим є агресивне лікування серйозних порушень серцевого ритму (фібриляція передсердь з швидкою шлуночковою відповіддю) з подальшим його моніторингом (клас рекомендації І, рівень доказів С). Ефективність гіпотермії, барбітуратів та кортикостероїдів при набряку мозку в пацієнтів з ішемічним інсультом не доведено, тому на сьогоднішній день ці методи не рекомендовані до рутинного застосування (клас рекомендації ІІІ, рівень доказів С). Окрему увагу доповідач приділила недоцільноті використання у цій категорії хворих кортикостероїдів, хоча в реальній клінічній практиці їх досить часто використовують за цим показанням у складних ситуаціях, вважаючи це кроком відчая. Ці препарати ефективні при вазогенному набряку, що супроводжує пухлини, запальні процеси, хірургічні втручання тощо, але згідно з результатами відповідного огляду Кокранівського товариства вони виявилися неефективними при ішемічному інсульти.

Що стосується температурного режиму, то оскільки ефективність гіпотермії не доведено, визнано доцільним підтримувати нормальну температуру (клас рекомендації ІІа, рівень доказів С).

У пацієнтів, що перенесли інсульт, ризик тромбоembolічних ускладнень є дуже високим, тому вони потребують проведення тромбопрофілактики. З цією метою слід використовувати підшкірне введення нефракціонованого гепарину або низькомолекулярного гепарину (клас рекомендації І, рівень доказів С). У той же час пацієнтам з інсультом та набряком головного мозку згідно з рекомендаціями АНА/ASA-2014 не рекомендовано призначення внутрішньовенного гепарину або комбінації антиагрегантів — аспірину і клопідогрелю (клас рекомендації ІІІ, рівень доказів С) у зв'язку з підвищеним ризику геморагічної трансформації. Монотерапію аспірином у пацієнтів з набряком головного мозку можна продовжити.

Недоцільно визнана профілактика судом за їх відсутності у пацієнта з огляду на відносно невисокий ризик розвитку цього ускладнення (клас рекомендації ІІІ, рівень доказів С).

Важливе місце у рекомендаціях посідають нейрохірургічні методи лікування. Зокрема, у пацієнтів віком <60 років з одностороннім інфарктом у басейні середньої мозкової артерії, неврологічний статус яких невпинно погіршується протягом 48 годин, незважаючи на максимальну медикаментозну терапію, ефективним методом лікування визнано декомпресійну краніектомію (клас рекомендації І, рівень доказів В). Відповідно, у пацієнтів із мозочковим інсультом і погіршенням неврологічного статусу, незважаючи на потужну медикаментозну терапію, рекомендовано виконання субокципітальної краніектомії (клас рекомендації І,

рівень доказів В). У якості критерію відбору пацієнтів для хірургічного втручання експерти АНА/ASA рекомендують зниження рівня свідомості (клас рекомендації ІІа, рівень доказовості А). Ефективність та оптимальний час проведення декомпресійної краніектомії у пацієнтів старших за 60 років не визначено (клас рекомендації ІІа, рівень доказовості А).

В керівництві підкреслюється, що рутинний моніторинг внутрішньочерепного тиску при геміферному ішемічному інсульті не показаний (клас рекомендації ІІІ, рівень доказів С). Ця рекомендація пояснюється тим, що клінічне погіршення частіше за все зумовлене зміщенням серединних структур, таких як таламус і стовбур головного мозку, а не глобальним підвищеннем внутрішньочерепного тиску. Існує достатньо доказів того, що в перші дні після розвитку геміферного ішемічного інсульту внутрішньочерепний тиск взагалі не підвищується й надалі може бути меншим за 20 мм рт. ст. навіть у пацієнтів з тяжким набряком мозку. В той же час у пацієнтів з мозочковим інсультом може виникнути гостра гідроцефалія. Таким пацієнтам рекомендується вентрикулостомія у поєднанні з декомпресійною краніектомією (клас рекомендації І, рівень доказів С).

Комплексна нейропротекція

Зосереджуючись на єдиній проблемі при інсульти — захисті тканини мозку (нейрону, глії), — потрібно діяти багаторівторно, враховуючи численність патогенетичних ланок. Необхідна комплексна нейропротекторна програма, спрямована на підтримку адекватної церебральної перфузії, своєчасного попередження/усунення водно-електролітних порушень, енергозабезпечення, комплексний захист нейронів від пошкодження.

Більшість пацієнтів з гострим інсультом вже при надходженні до стаціонару мають симптоми дегідратації, що в подальшому асоціюватиметься з несприятливим перебігом і наслідками при невчасній інфузійній терапії. Рекомендується стартове введення фізіологічного розчину натрію хлориду. Крім достатньої волемії ця опція забезпечує й адекватну осмолярність крові, попереджуючи/усуваючи набубняння-набряк мозку.

В українській фармацевтичній мережі нещодавно з'явився комплексний вітчизняний інфузійний середник-нейропротектор Нейроцитин® виробництва ТОВ «Юрія-Фарм». Його унікальність полягає в тому, що це готовий ізотонічний сольовий розчин для інфузій із збалансованим вмістом електролітів: крім натрію хлориду він містить калій хлорид, кальцій хлорид дигідрат, фізіологічний буфер натрію лактату, а також цитіколін. Лактат, який входить до складу препарату, перетворюється на аніон бікарбонату, присутність яких змінює реакцію крові в лужний бік, що є позитивним моментом в умовах метаболічного ацидозу.

Покращення метаболізму клітин в зоні пенумбрі, в зоні набряклих тканин є обов'язковою умовою їх структурного збереження. Пошук універсального нейропротектора продовжується й надалі. Понад 1000 потенційних нейропротекторів було випробувано у доклінічних дослідженнях. Майже 200 з них при ішемічному інсульти виявилися незданими. За результатами клінічних досліджень, описаних J.P. Mohr (2011), що включали в схеми лікування хворих з ішемічним інсультом антагоніст кальцію — німодіпін, антагоністи глютамату, препарати магнію, антагоністи АМРА, непрямі модулятори глютамату, інші модулятори нейротрансмітерів, опоїдні анатагоністи, GABA-агоністи, скавенджери вільних радикалів, протизапальні ефектори, тільки деякі препарати, які містили трофічні фактори та виступали мембраностабілізаторами, довели свою ефективність. Одним з цих середників є цитіколін.

Під час ішемії в мозку відмічається дефіцит холіну; для забезпечення синтезу нейромедіаторів, що потребує холіну, мембрани фосфоліпіди піддаються гідролізу. В свою чергу, цитіколін рятує від такого «автоканібалізму», забезпечуючи достатній рівень холіну для синтезу нейромедіаторів, зокрема ацетилхоліну, й попереджаючи гідроліз фосфоліпідів. Тим самим він стабілізує функцію іонних насосів, що попереджує набубняння клітин мозку. Крім того, цитіколін знижує експресію прокаспаз та інших білків, що беруть участь у апоптозі нервових клітин після ішемії.

! Отже, лише одночасна корекція метаболічних та волемічних порушень може бути ефективною. Враховуючи склад Нейроцитину, зазначений середник спроможний здійснити комплексну нейропротекцію на тлі адекватної підтримки водно-електролітного балансу для легшого перебігу інсульту, а також наймінімальнішого неврологічного дефіциту після нього.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Здоров'я України

С Р
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
 - При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28; поштою: **Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України ХХІ сторіччя»**
Нове в медицині та медичній практиці.
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 270 грн;
 - на 6 місяців – 540 грн;
 - на 12 місяців – 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне Агентство «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 39530644, р/р 26000053169370
у ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроenterологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоідологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Агентство «Медичний проект «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел/факс відділу передплати +380(44) 364-40-28 (29);
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 40250878, р/р 26002053157539
в ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

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



www.health-ua.com

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

О.М. Пархоменко, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН України

Н.В. Пасечнікова, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАН України»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Igor Ivanchenko**

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

ШЕФ-РЕДАКТОР **В'ячеслав Килимчук**

ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Катерина Подлозовік**

МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**

МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ілона Дюдіна**

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Анна Аксюнова**

ДИЗАЙНЕРИ **Максим Маліков**

Ірина Лесько

Олександр Воробйов

Наталія Дехтар

Юлія Ромась

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**

МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**

Інна Головко

Зоя Маймекслу

Мирослава Табачук

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Іваніл Крайчев**

ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

Свідоцтво КВ № 14866-3837Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс 37633

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

ібупрофен

ГОФЕН 200 400

«ДРУГЕ ДИХАННЯ» ІБУПРОФЕНУ



- РІДКА ФОРМА ІБУПРОФЕНУ**
Швидке знеболення
(через 15 хвилин)¹
- СУЧАСНА ТЕХНОЛОГІЯ
ВИРОБНИЦТВА**
ClearCap Technology
- ДОСТУПНА ВАРТІСТЬ²**

MEGA
We care

². Рекомендована вартість Гоффен 200 №10 – 33 грн., Гоффен 400 №10 – 35 грн.

¹ — Schachtel BP, Thoden WR. Headache. 1998; 28(7):471-4.;

— Olson NZ, et al. Onset of analgesia for liquid ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. J Clin Pharmacol. 2001 Nov; 41(11):1238-47.;

— Packman B, et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. Headache. 2000 Jul-Aug; 40(7):561-7.

1 капсула м'яка містить: ібупрофену 200 мг або 400 мг; Показання для застосування. Симптоматичне лікування головного, зубного та менструального болю. Гарячка. Спосіб застосування та дози. Препарат рекомендованій дорослим і дітям віком від 12 років: початкова доза становить 1-2 капсул м'які (200-400 мг), потім, при необхідності, – по 1-2 капсул м'які (200-400 мг) кожні 4-6 годин. Не приймати більше 6 капсул м'яких протягом 24 годин. Максимальна добова доза – 1200 мг. Капсули м'які, як правило, приймають під час вживання їжі, не розжувуючи, запиваючи водою. Упаковка. По 10 капсул у блістері, по 1 блістеру у картонному конверті. По 6 картонних конвертів у картонній упаковці.

Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для медичних установ та медичних або фармацевтичних працівників. ТОВ «Мега Лайфсаенсз». РП.: Наказ МОЗ України №460 від 03.07.2014 №UA/13624/01/01 та UA/13624/01/02. Зміни внесені: Наказ МОЗ України 25.12.2014 №1006.

ЗМІСТ

МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

ECTRIMS-2016: новости с ежегодного европейского конгресса по рассеянному склерозу

Обзор 32-го конгресса Европейского комитета по лечению и изучению рассеянного склероза, 14-17 сентября 2016 года, г. Лондон (Великобритания)..... 10-12

Новини XX Міжнародного конгресу з питань хвороби Паркінсона та рухових розладів

Провідні українські фахівці поділилися новинами та своїми враженнями від конгресу, що відбувся 19-23 червня 2016 року у м. Берліні (Німеччина)

Т.М. Слободін, Г.С. Московко, I.B. Хубетова 34-35

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Іскусство терапии болевых синдромов

По материалам Второго Восточно-Европейского конгресса по боли, 1-3 июня 2016 года, г. Одесса

І.В. Романенко, А.Е. Дубенко, M. Schenk и др..... 20-21

Орбиты болевого синдрома и его менеджмент в Украине

По материалам Второго Восточно-Европейского конгресса по боли, 1-3 июня 2016 года, г. Одесса

В.И. Романенко, Е.Л. Товажнянская, В.И. Мамчур 22, 24

НЕВРОЛОГІЯ

Набряк головного мозку при ішемічному інсульті: профілактика та лікування

За матеріалами II Міжнародного симпозіуму центральної Європи з неврології, нейрохірургії та психіатрії «Карпати», 5-7 травня 2016 року, с. Ізки

В.А. Гриб 3-4

Прамирацетам – современный ноотроп комплексного действия 8

Сосудистая коморбидность в проблеме когнитивных нарушений

По материалам научно-практической конференции «Современные аспекты фармакотерапии заболеваний нервной системы», 17-18 марта 2016 года, г. Харьков

Л.А. Дзяк 13

Комплексное лечение дурсалгий: синергический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов и нуклеотидов

По материалам XVIII Международной конференции «Мультимодальные подходы в неврологии», 18-20 апреля 2016 года, г. Трускавец

Т.Х. Михаелян, М.М. Орос, Т.Н. Слободин 15-16

Кластерная головная боль

Т.А. Литовченко, И.Н. Пасюра 25-27

Посттравматичний головний біль: що варто знати лікарю?

За матеріалами Школи клінічних нейронаук «Карпатські читання-2016», 9-11 червня 2016 року, м. Ужгород

М.М. Орос 27

Метаболический синдром и нейропатии: недооцененная проблема и пути ее решения

По материалам школы клинических нейронаук «Карпатские чтения-2016», 9-11 июня 2016 года, г. Ужгород

Е.Л. Товажнянская 28-29

Дайджест 33

Ризатриптан в лечении мигрени: что отличает его от других препаратов класса? 36

Применение витаминов группы В в лечении нейропатий различного генеза: от патогенетического обоснования до доказательной медицины 41

Флуупиртин в лечении боли в спине: больше, чем просто аналгетик 49

Преимущества и клинический опыт применения препарата Цефавора в комплексном лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями мозгового кровообращения 53

МІЛЬГАМА® ін'єкції, таблетки

Якість. Досвід. Визнання.



- Стійка комбінація і стабільність вітамінів групи В в 1 ампулі¹
- Жиророзчинний бенфотіамін у складі Мільгами таблетки²
- Курс терапії: 10 ампул, потім 1 таблетка/добу не менше 1 міс.³

* Internal information.
 1. Зайченко А.В. «Фармацевтическое обоснование комбинации действующих и вспомогательных веществ в составе препарата Мильгамма® ампулы». МНК, №1/2015.
 2. Инструкция для медицинского застосування Мільгами таблетки. Сирікова Н.К., Баринов А.Н. -Лечение невропатической боли при радикулопатии-, МЭЖ, №5/2014.
 Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Мільтгама® ампули. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В₁ у комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. Склад: 1 мл розчину містить вітамін В₁ 50 мг, вітамін В₆ 20 мг, вітамін В₁₂ 500 мкг, лідакіну 20 мг. Лікарська форма: Розчин для ін'єкції. Показання: Неврологічні захворювання різного походження: невріти, неврапаті, поліневрапаті (шабельчика, алкогольна), корінцевий синдром, ретробінтарний нейропат, ураження лицьового нерва. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; гостре порушення серцевої провідності; гостра форма декомпенсованої серцевої недостатності. Способ застосування та дози. По 2 мл, глибоко внутрішньом'язово, 1 раз на добу в період затострення, потім 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. Побічні ефекти. Довготривале застосування (понад 6–12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В₁ щоденно може привести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нездужання, запаморочення, головного болю. З боку гравітації: діабетичний синдром, зупинка діабету, зупинка інсуїну. Побічні ефекти: діабетичний синдром, зупинка діабету, зупинка інсуїну. Побічні ефекти: діабетичний синдром, зупинка діабету, зупинка інсуїну. Категорія відпуску. Без рецепту. Р.П. №UA/8049/02/01 від 05.07.2013 до 05.07.2018. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Мільтгама® таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В₁ у комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. Склад: 1 таблетка містить бенфотіамін 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. Лікарська форма: Таблетки. Показання. При неврологічних захворюваннях, зумовлених доведеним дефіцитом вітаміну В₁, В₆. Протипоказання. При високому відношенні вітаміну В₁ до інших вітамінів, які можливі підвищення кислотності шлункового соку. Способ застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, запиваючи доситью кількістю рідин. Рекомендована доза становить 1 таблетку на добу. В індивідуальних випадках дозу підвищують застосовуючи по 1 таблетці 3 рази на добу. Та-блетки слід приймати штучми, запиваючи рідинкою, після прийому ін'єкції. Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально у кожному випадку. Після максимального періоду лікування (4 тижні) призначається зменшення дози застосування та зниження дози препарату. Побічні ефекти. З боку гравітації: діабетичний синдром, зупинка діабету, зупинка інсуїну. Побічні ефекти: діабетичний синдром, зупинка діабету, зупинка інсуїну. Побічні ефекти: діабетичний синдром, зупинка діабету, зупинка інсуїну. Категорія відпуску. Без рецепту. Р.П. №UA/8049/01/01 від 13.05.2013 до 13.05.2018. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розмежування на спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичною тематикою. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково зазирається з повною інструкцією для медичного застосування.

Представництво компанії «Wörwag Farma GmbH & Co.KG», Німеччина:
 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua,
 www.woerwagpharma.kiev.ua



Прамирацетам – современный ноотроп комплексного действия

Прамирацетам (Прамистар) – жирорастворимый ноотроп класса рацетамов. В ходе исследований было установлено, что прамирацетам проявляет в 30 раз более мощную активность по сравнению с пирацетамом. Препарат впервые был синтезирован в 1970-х гг. и изначально применялся для лечения болезни Альцгеймера. Впоследствии была продемонстрирована его эффективность при большом депрессивном расстройстве, деменции, восстановлении когнитивной функции после инсульта и травмы головного мозга [1, 5]. В настоящее время в Европе и других регионах мира этот ноотроп также применяется в лечении дизлексии, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, деменций и нарушений памяти различной этиологии. Кроме того, прамирацетам широко используют в ситуациях, когда необходимо улучшить когнитивные функции, способность к фокусировке, внимание и память.

Механизмы действия прамирацетама

Начиная с возраста 25-30 лет биохимия и метаболизм головного мозга прогрессивно изменяются. В частности, уменьшаются уровни ацетилхолина и плотность его рецепторов, нарушается синтез оксида азота (NO), снижается церебральный кровоток, ухудшаются память, скорость реакции и способности к обучению. Все эти изменения вносят существенный вклад в возрастзависимое снижение когнитивной функции. Ранними признаками этих процессов являются трудности в принятии решений и восприятии новой информации, а также проблемы с вспоминанием простых вещей, таких как время или место встречи.

Как ноотроп прамирацетам через гематоэнцефалический барьер легко проникает в головной мозг [11], где противодействует вышеуказанным изменениям посредством ряда механизмов.

Высокоэффективный захват холина (HACU). Прамирацетам – один из двух рацетамов (второй – колурацетам – в Украине не зарегистрирован – *прим. ред.*), значительно повышающих HACU в гиппокампе [9]. В результате действие ацетилхолина становится более эффективным, что проявляется улучшением памяти и когнитивной функции [2, 8]. Повышение HACU позволяет частично восстановить функцию памяти, нарушенную вследствие травмы головного мозга [10].

Нейротрансмиттеры. Прамирацетам оказывает выраженное влияние на синтез ацетилхолина. Этот нейротрансмиттер необходим для кодирования новых воспоминаний, нейропластичности и когнитивных способностей [3]. В то же время прамирацетам не влияет непосредственно на метаболизм других нейротрансмиттеров – гамма-аминомасляной кислоты, дофамина, норадреналина и серотонина в головном мозге [6], что обеспечивает отсутствие побочных эффектов, связанных с этими нейротрансмиттерами.

Нейропептиды. Прамирацетам ингибирует нейропептидазы головного мозга, что приводит к накоплению пептидов, вовлеченных в формирование долговременной памяти (препятствует превращению вазопрессина в его гидролизованную форму, способствует накоплению вазопрессина, связанного с долговременной памятью, повышает сопротивляемость угасанию, способствует консолидации, ингибирует вызванную гипоксией утрату памяти, улучшает восстановление информации) [16].

Церебральный кровоток. Прамирацетам повышает активность NO в головном мозге и таким образом нормализует

его кровоснабжение [4]. Благодаря этому клетки мозга получают больше кислорода и нутриентов, что способствует обучению и улучшению памяти. Улучшение церебрального кровотока в сочетании с ацетилхолин-индукционным повышением нейропластичности положительно влияет на долгосрочное потенцирование [12].

! Отличительной особенностью прамирацетама в сравнении с пирацетамом, с которым препарат имеет химическое сродство, является специфичность его эффектов, проявляющихся и на синаптическом, и на структурно-регионарном уровнях [16].

Эффекты прамирацетама

Нормализация волновой активности головного мозга. В экспериментальном исследовании было установлено, что электроэнцефалографический (ЭЭГ) профиль при старении существенно изменяется [13]. В частности, у старых крыс линии Fischer-344 наблюдались медленные волны в коре фронтальной доли и гиппокампе при полном отсутствии тета-волн. В то же время у молодых животных тета-волны были доминирующими. Как известно, волны этого типа ассоциируются с креативностью, интегративным опытом и восстановлением после травмы, они активизируются при медитации. В моменты неожиданной реализации, вдохновения, осознания или понимания на ЭЭГ наблюдается вспышка тета-волн.

В исследовании [13] была продемонстрирована способность прамирацетама нормализовать волновую активность головного мозга. Интересно, что предшественник прамирацетама пирацетам не проявлял подобного эффекта и к тому же плохо переносился.

Улучшение памяти. Исследователи из Италии изучали влияние прамирацетама, тренировки памяти и их комбинации на объективную память и метапамять (то есть знания человека о том, как функционирует его память, к примеру, что требуется повторить несколько раз ряд цифр, чтобы удержать их в памяти).

Для участия в исследовании были отобраны 35 здоровых добровольцев, средний возраст которых составил 64,8 года. Десять пациентов получали только тренировку памяти, 8 – только прамирацетам и 10 – тренировку памяти на фоне приема прамирацетама. Семь человек, не получавших каких-либо вмешательств, составили контрольную группу.

Результаты исследования показали наиболее значительное улучшение памяти в группе сочетанного использования прамирацетама и тренировки

памяти, затем следовала группа применения прамирацетама в монотерапии. Авторы пришли к выводу, что прамирацетам достоверно улучшает объективную память и метапамять, и этот эффект можно усилить еще больше, если на фоне приема препарата дополнительно тренировать память [14].

Согласно полученным данным [7] улучшение памяти под влиянием прамирацетама происходит уже после приема первой дозы, причем этот эффект продолжается 24 ч.

Улучшение когнитивных способностей. В двойном слепом плацебо-контролированном исследовании оценивали эффективность и безопасность прамирацетама у мужчин молодого возраста, страдавших когнитивной дисфункцией вследствие травмы головного мозга. В частности, у пациентов наблюдалась проблема с запоминанием и вспоминанием. На протяжении 18 мес основная группа получала прамирацетам 400 мг/сут, в контрольной группе назначали плацебо. Результаты показали значительное улучшение запоминания, вспоминания и когнитивной функции в целом [15].

Другие. Антидепрессивный и антиастенический эффекты прамирацетама предположительно реализуются посредством стимуляции адренергических процессов, что не характерно для других ноотропов. У пациентов с последствиями инсультов прамирацетам улучшал не только память и когнитивную функцию (в 82 и 75,5% соответственно), но и моторные функции (в 55,1%), уменьшал депрессию (в 65,3%), афазию (в 50,8%) и головокружение (в 45,2%).

Безопасность

Прамирацетам является безопасным соединением и хорошо переносится, побочные эффекты при его применении возникают редко. Многие пациенты на фоне приема препарата отмечают повышение «эмоциональной объективности», то есть принятие решений, больше основанных на логике, а не на эмоциях. Этот эффект связан с активизацией когнитивных способностей и, очевидно, может рассматриваться как желательный или побочный в зависимости от жизненной ситуации.

Восстановление нормальной синаптической рециркуляции холина-ацетилхолин под действием прамирацетама может быть дополнительно улучшено повышением поступления в организм субстрата для синтеза – холина. Помимо богатых холином продуктов питания, таких как пивные дрожжи, говядья печень, яйца, треска, курица, донатором этого вещества

является также цитиколин. Сочетанное применение восстановителя ацетилхолинергической передачи – прамирацетама и донаторов холина является фармакодинамически выгодным.

Литература

1. Cambridge neuroscience developing Warner-Lambert's pramiracetam Pharma Intelligence. pink.pharmamedtechbi.com.
2. Pugsley T.A., Shih Y.H. Some neurochemical properties of pramiracetam (CI-879), a new cognition-enhancing agent Drug Development Research Volume 3, Issue 5, pages 407-420, 1983.
3. Brust P. Reversal of scopolamine-induced alterations of choline transport across the blood-brain barrier by the nootropics piracetam and pramiracetam. Arzneimittelforschung. 1989 Oct; 39(10): 1220-2.
4. Corasaniti M.T., Paoletti A.M., Palma E., Granato T., Navarra M., Nistico G. Systemic administration of pramiracetam increases nitric oxide synthase activity in the cerebral cortex of the rat. Functional Neurology. 1995 May-Jun; 10(3): 151-5.
5. Sutin, Lawrence (2000). Do What Thou Wilt: a life of Aleister Crowley. Macmillan. p. 253. ISBN978-0312252434.
6. Pavlik A., Benesova O., Dlohozkova N. Effects of nootropic drugs on brain cholinergic and dopaminergic transmission. Activitas Nervosa Superior (Praha). 1987 Mar; 29(1): 62-5.
7. Ennaceur A., Cavoy A., Costa J.D., Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. II: Effects of piracetam and pramiracetam Behavioural Brain Research Volume 33, Issue 2, 1 June 1989, Pages 197-207
8. Shih Y.H., Pugsley T.A. The effects of various cognition-enhancing drugs on in vitro rat hippocampal synaptosomal sodium dependent high affinity choline uptake. Life Sciences. 1985 Jun 3; 36(22): 2145-52.
9. Simon J.R., Atweh S., Kuhar M.J. Sodium-dependent high affinity choline uptake: a regulatory step in the synthesis of acetylcholine. Journal of Neurochemistry. 1976 May; 26(5): 909-22.
10. Murai S., Saito H., Abe E., Masuda Y., Odashima J., Itoh T. MKC-231, a choline uptake enhancer, ameliorates working memory deficits and decreased hippocampal acetylcholine induced by ethylcholine aziridinium ion in mice. Journal of Neural Transmission 1994; 98(1): 1-13.
11. Auteri A., Blardi P., Celasco G., Segre G., Urso R. Pharmacokinetics of pramiracetam in healthy volunteers after oral administration. International Journal of Clinical Pharmacological Research. 1992; 12(3): 129-32.
12. Malen P.L., Chapman P.F. Nitric Oxide Facilitates Long-Term Potentiation, But Not Long-Term Depression The Journal of Neuroscience, 1 April 1997, 17(7): 2645-2651;
13. Poschel B.P., Ho P.M., Ninteman F.W. Arousal deficit shown in aged rat's quantitative EEG and ameliorative action of pramiracetam compared to piracetam. Experientia. 1985 Nov 15; 41(11): 1433-5.
14. De Vree L.P., Neri M., Boiardi R., Ferrari P., Belloi L., Salvioli G. Memory training and drug therapy act differently on memory and metamemory functioning: evidence from a pilot study. Archives of Gerontology and Geriatrics. 1996; 22 Suppl 1: 9-22.
15. McLean A. Jr., Cardenas D.D., Burgess D., Gamzu E. Placebo-controlled study of pramiracetam in young males with memory and cognitive problems resulting from head injury and anoxia. Brain Injury. 1991 Oct-Dec; 5(4): 375-80.
16. Тарарашенко Н.В. Актуальность применения прамирацетама в практике врача-невролога. «Здоровье Украины», 2008; 18: 49-51.

Подготовил Алексей Терещенко

ECTRIMS-2016: новости с ежегодного европейского конгресса по рассеянному склерозу

Конгресс Европейского комитета по лечению и изучению рассеянного склероза (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS) – один из наиболее авторитетных и масштабных медицинских форумов в мире, посвященных данному заболеванию. В этом году 32-й конгресс ECTRIMS собрал почти 10 тыс. делегатов из примерно 100 стран мира. На мероприятии был презентован проект новых европейских рекомендаций по рассеянному склерозу (РС), представлены результаты большого количества исследований, обсуждались самые актуальные вопросы диагностики и лечения этого тяжелого и пока еще неизлечимого заболевания. С наиболее интересными новостями ECTRIMS-2016 хотим познакомить наших читателей.

Проект нового европейского клинического руководства по лечению РС

Вниманию участников конгресса был представлен практически финальный вариант первых в мире клинических рекомендаций по медикаментозной терапии РС, подготовленных экспертами ECTRIMS и Европейской академии неврологии (European Academy of Neurology, EAN).

Отдельное внимание в этом руководстве удалено клинически изолированному синдрому, не соответствующему критериям РС, но часто выступающему в качестве дебюта этого заболевания. В рекомендациях акцентируется внимание на целесообразности раннего начала лечения пациентов с клинически изолированным синдромом и явными отклонениями на МРТ препаратами интерферона бета или глатирамера ацетата.

Раннее начало терапии рекомендовано также больным с подтвержденным рецидивирующе-ремиттирующим РС, однако конкретных рекомендаций по выбору стартового болезнь-модифицирующего препарата не дается, поскольку, по мнению авторов, для таких рекомендаций пока не хватает доказательной базы (прямых сравнительных исследований). Указывается, что выбор в каждом конкретном клиническом случае должен определяться особенностями пациента, наличием сопутствующих патологий, тяжестью и активностью заболевания, профилем безопасности лекарственных средств, их доступностью, предпочтениями пациента.

Независимо от выбранного лечения в дальнейшем необходимо регулярное клиническое обследование и проведение МРТ 1-2 раза в год для контроля активности заболевания с предложением более эффективных препаратов тем пациентам, у которых заболевание сохраняет активность на фоне стартовой терапии.

Сложнее ситуация обстоит с первично-прогрессирующим РС, который встречается у 10-15% пациентов. На сегодня еще нет одобренных болезнь-модифицирующих препаратов для терапии этой формы заболевания. Однако окрелизумаб – первый препарат, показавший хорошие результаты при первично-прогрессирующем РС – уже очень близок к регистрации. И если он успеет в этом году получить одобрение Европейского агентства по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, EMA), то будет включен в эти европейские рекомендации, публикация которых запланирована на начало следующего года.

Что касается самого процесса лечения пациентов с РС, то авторы руководства подчеркивают, что применение болезнь-модифицирующих препаратов должно проводиться в клиниках, где есть необходимая инфраструктура для надлежащего мониторинга эффективности и безопасности терапии и оперативного решения

возникающих проблем. Это не означает, что терапия может проводиться только в узкоспециализированных центрах, занимающихся РС. Это могут быть и просто неврологические клиники, и даже общемедицинские центры, но оснащенные необходимым оборудованием (в первую очередь МРТ) и имеющие специально подготовленный персонал.

Индукционная терапия на ранней стадии РС: оправдана ли она?

С появлением новых мощных иммуносупрессивных препаратов для лечения РС возник вопрос относительно целесообразности их использования в качестве стартовой терапии у больных с ранней стадией заболевания. Эта тема стала предметом горячей дискуссии в первый день конгресса.

Напомним, что в настоящее время выделяют два подхода к лечению РС – эскалационный и индукционный. При первом, традиционном, подходе терапию начинают с наиболее безопасных препаратов (интерферон бета, глатирамера ацетата) с дальнейшим ее усиливанием по мере прогрессирования болезни. Индукционный подход подразумевает старт с сильного иммунодепрессанта, который применяют в течение короткого времени, а затем переводят пациента на менее мощную поддерживающую терапию или даже надолго отменяют какое-либо лечение.

Идеей индукционного подхода является максимальное торможение прогрессирования заболевания в самом его начале, когда терапия наиболее эффективна. Но поскольку такое лечение характеризуется более высоким риском серьезных нежелательных явлений, оно проводится краткосрочно и у тщательно отобранных для этого пациентов высокого риска. Рекомендовать его всем больным нецелесообразно, поскольку у многих пациентов удается в течение многих лет успешно контролировать заболевание более безопасными препаратами, такими как интерферон бета.

Кому же показан индукционный подход? По мнению некоторых из участвовавших в дискуссии экспертов, он может быть применен у больных молодого и среднего возраста с исходно высокой активностью заболевания – частыми или тяжелыми рецидивами, быстрым прогрессированием патологических изменений на МРТ.

Для проведения индукционной терапии предлагается использовать митоксантрон или алемтузумаб, которые показали в клинических исследованиях способность снижать частоту рецидивов и активность заболевания после короткого курса лечения. После одобрения регуляторными органами для этой цели также можно будет рассмотреть окрелизумаб, но не натализумаб из-за риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

В то же время некоторые эксперты выступили против ранней индукционной терапии. Важным аргументом «против» было отсутствие не только надежной доказательной базы в отношении долгосрочной эффективности и безопасности новых препаратов, но и надежных критериев для определения пациентов высокого риска в начале заболевания. Оппоненты предложили пока оставить более мощные препараты для пациентов с более поздними стадиями заболевания, а также призвали к проведению тщательно спланированных крупных долгосрочных испытаний по оценке и безопасности индукционной терапии.

Открытое голосование после заседания показало, что мнения «за» и «против» ранней индукционной терапии разделились примерно поровну.

Алемтузумаб: обнадеживающие результаты длительного наблюдения пациентов, получавших этот препарат

Алемтузумаб – препарат моноклональных антител против антигена лимфоцитов CD52, показавший хорошие результаты в замедлении прогрессирования РС в контролируемых исследованиях. Пациентов двух основных клинических испытаний этого препарата – CARE MS1 и CARE MS2 – продолжают наблюдать дальше. Результаты 6-летнего наблюдения были представлены на конгрессе и являются многообещающими.

Так, в группе пациентов, получавших в ходе контролируемых исследований алемтузумаб, и спустя 6 лет сохраняется более низкий уровень активности заболевания, а атрофия мозга замедлилась почти до нормальной скорости, характерной для физиологического старения. Например, из пациентов, получавших препарат в исследовании CARE MS1, через 6 лет у 57% больных не отмечено никаких признаков активности заболевания, у 86% – не было клинической активности, у 66% – активности по данным МРТ. Треть пациентов продемонстрировали уменьшение функциональных нарушений по сравнению с исходным уровнем. В CARE MS2 на 6-м году наблюдения частота рецидивов составила 0,15 случая на одного пациента в год, а 43% пациентов показали уменьшение функциональных нарушений по сравнению с исходным уровнем.

В дополнение к высокой эффективности не было обнаружено каких-либо новых долгосрочных серьезных побочных эффектов. Наиболее частым серьезным нежелательным явлением на фоне терапии алемтузумабом была идиопатическая тромбоцитопеническая пурпуря, отмеченная у 21 больного (2,6%). Ни один из случаев не был смертельным, однако одному пациенту понадобилось проведение спленэктомии.

В настоящее время алемтузумаб является препаратом первой линии для лечения РС только в Великобритании, тогда как в других странах он одобрен как препарат второй или даже третьей линии. Исследователи считают, что накопленный на сегодня опыт и достаточно длительный период наблюдения позволяют пересмотреть место этого препарата в схемах лечения РС. При этом эксперты подчеркивают, что, как и большинство других методов лечения РС, алемтузумаб эффективнее всего на более ранней стадии болезни, поэтому не стоит ждать слишком долго с началом его применения.



Исследование EXPAND: сипонимод может замедлять прогрессирование вторично-прогрессирующего РС

До настоящего времени не было предложено хорошо проверенных эффективных методов терапии вторично-прогрессирующего РС (прогрессирование функциональных нарушений на протяжении не менее 6 мес после исходно рецидивирующе-ремиттирующего течения). В некоторых европейских странах для его лечения одобрен интерферон бета, однако, по мнению экспертов, данные о его эффективности не очень убедительны – только одно испытание из четырех показало преимущества такой терапии, причем это было небольшое исследование с дискутабельным дизайном. Поэтому обнадеживающие результаты исследования EXPAND с препаратом сипонимод вызвали большой интерес у участников конгресса.

Сипонимод является модулятором рецепторов синглизинфосфат-1-фосфата (S1P), обнаруженных на лимфоцитах. Он относится к тому же классу, что и финголимод, но имеет более высокую селективность в отношении рецепторов S1P1 и S1P5.

EXPAND – масштабное плацебо-контролируемое исследование 3 фазы, проводившееся в 31 стране мира. Оно включило 1651 пациента со вторично-прогрессирующим РС в возрасте от 18 до 60 лет и оценкой EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации) от 3 до 6,5 баллов. Участники были рандомизированы в группы сипонимода или плацебо. Средний возраст составил 48 лет, причем 80% пациентов были старше 40 лет. Средняя продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов составила 8 лет, а с момента перехода к вторично-прогрессирующей форме заболевания – 3,5 года в группе плацебо и 3,8 года в группе сипонимода. Пациенты имели достаточно высокий средний исходный показатель по EDSS – 5,4 балла, причем у 60% он варьировал от 6 до 6,5 баллов. Две трети пациентов имели чистую вторично-прогрессирующую форму РС, а треть – рецидив в течение предыдущих 2 лет.

Через 3 мес лечения сипонимод обеспечил сокращение риска прогрессирования инвалидизации на 21% по сравнению с плацебо (первичная конечная точка; OR 0,79; p=0,013). Через 6 мес снижение было еще большим – на 26% (вторичная конечная точка; OR 0,74; p=0,006). Кроме того, было зафиксировано сокращение частоты обострений за 12 и 24 мес (на 55% по сравнению с плацебо; p<0,0001). И наконец, клинические результаты подтвердились замедлением прогрессирования изменений на МРТ: уменьшением объема поражения на T₂-взвешенных изображениях на 79,1% p<0,0001) и замедлением уменьшения объема мозга (атрофии) на 23,4% по сравнению с плацебо (p=0,0002). Ожидаемо наибольший эффект был отмечен у пациентов более молодого возраста с меньшей длительностью прогрессирования и большей активностью заболевания.

Дополнительным преимуществом сипонимода является пероральный прием один раз в день и хороший профиль безопасности. В этом исследовании препарат не повышал риска осложнений со стороны центральной нервной системы и онкологических заболеваний, а также в отличие от финголимода не вызывал брадикардию.

В целом эксперты оценили качество исследования как высокое, а его результаты как обнадеживающие. Но в то же время некоторые оппоненты подчеркивали достаточно скромный по их мнению эффект в отношении первичной конечной точки, а также необходимость изучения долгосрочного профиля безопасности, поскольку другой препарат этого класса – финголимод – обнаружил серьезные нежелательные явления при длительном наблюдении (прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, серьезные и даже фатальные герпетические инфекции).

Исследование FLUOX-PMS: флуоксетин пока не смог подтвердить эффективность при прогрессирующем РС

Проведенные ранее исследования позволили предположить наличие у флуоксетина нейропротекторного действия, которое может быть опосредовано стимуляцией энергетического метаболизма (за счет повышения гликогенолиза), увеличением продукции мозгового нейротрофического фактора и дилатацией церебральных артериол.

В связи с этим было высказано предположение, что флуоксетин теоретически может уменьшить дегенерацию аксонов и тем самым замедлить прогрессирование РС. Для проверки этой гипотезы M. Cambron с коллегами провели многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование на базе нескольких клиник Нидерландов и Бельгии.

В этом клиническом испытании приняли участие 137 взрослых пациентов (25–65 лет) с первично- или вторично-прогрессирующим РС и умеренной или тяжелой инвалидностью (оценка по EDSS3 – 6,5 балла). Критерием исключения было использование других антидепрессантов или болезнь-модифицирующих препаратов кроме интерферона бета и глатиромера ацетата.

Больных рандомизировали в группы флуоксетина (n=69) или плацебо (n=68). Изначально флуоксетин назначали в дозе 20 мг/сут с повышением в 2 раза через 12 недель. Продолжительность лечения составила 120 недель.

В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана частота клинического прогрессирования, которое определяли как увеличение по меньшей мере на 20% показателей теста с ходьбой на 25 футов/8 метров (время, за которое пациент может пройти это расстояние) или теста с 9 колышками (время, за которое пациент разместит их в предназначенных для них отверстиях).

Средний возраст пациентов в группе флуоксетина оказался несколько выше (54 года по сравнению с 51 годом в группе плацебо). Разница была статистически достоверной, но, по мнению авторов, вряд ли имела клиническое значение. Средняя продолжительность заболевания составила 20 лет, приблизительно у 42% пациентов имел место первично-прогрессирующий РС. Средняя исходная оценка по EDSS составила 5,2 балла.

К концу периода наблюдения в группе флуоксетина у несколько большего количества пациентов зафиксировано отсутствие клинического прогрессирования заболевания (70 vs 60% в группе плацебо), но разница не достигла статистической значимости (p=0,07). В то же время частота побочных эффектов в группе флуоксетина была достоверно выше.

Несмотря на отсутствие достоверного эффекта, авторы исследования и другие эксперты считают, что нельзя игнорировать отмеченную тенденцию к пограничной статистической значимостью. Они предполагают, что убедительно показать эффективность препарата не удалось по причине небольшого масштаба и недостаточной продолжительности исследования. Удвоение количества участников могло бы теоретически дать статистически достоверный положительный результат. Кроме того, в группе плацебо была отмечена значительно меньшая частота прогрессирования, чем ожидалось. Это хорошо для больных, но не очень хорошо для самого исследования, – подчеркивают авторы.

В то же время другие эксперты считают, что у флуоксетина может не оказаться никаких нейропротекторных эффектов. А наблюдавшаяся тенденция в улучшении выполнения тестов, по их мнению, могла быть результатом улучшения настроения и самочувствия на фоне его приема, а не замедления прогрессирования РС. Поэтому очень важно оценить динамику МРТ-картины на фоне терапии.

В любом случае большинство экспертов сошлись во мнении о необходимости дальнейших исследований. Что же касается сегодняшней практики, то исследователи советуют клиницистам обязательно рассмотреть возможность назначения флуоксетина у пациентов с РС и сопутствующей депрессией.

Исследование SYNERGY: ремиелинизирующий препарат описанумаб не показал убедительной эффективности

Описанумаб, ранее известный как BIIB033, представляет собой препарат на основе моноклональных антител, которые блокируют LINGO-1 – отрицательный регулятор миелинизации. Доклинические исследования и клинические испытания первой фазы показали обнадеживающие результаты по этому препарату.

SYNERGY – исследование 2b фазы, в котором принимали участие 418 взрослых пациентов с РС в возрасте от 18 до 58 лет (средний возраст 39,5 лет) и показателем EDSS от 2 до 6 баллов (в среднем – 3–3,5). У 330 участников имел место рецидивирующе-ремиттирующий РС, у 88 – вторично-прогрессирующий. Пациентов рандомизировали для лечения описанумабом в разных дозах (3, 10, 30 или 100 мг/кг внутривенно) и плацебо в дополнение к интерферону бета-1a. Продолжительность лечения составляла 72 недели.

Первичной комбинированной конечной точкой исследования было улучшение физических и когнитивных функций по ряду показателей (EDSS, тест с ходьбой на 25 футов, тест с 9 колышками, слуховой тест на сложение в заданном темпе) через 84 недели после начала терапии. Завершили исследование всего 130 пациентов, что, конечно же, отразилось на его статистической мощности.

Первичной конечной точки достигли 47 и 40% пациентов в группах описанумаба 3 и 100 мг/кг и 49% в группе плацебо. В группах, в которых применялись средние дозы препарата (10 и 30 мг/кг), результат был лучше (63 и 65% соответственно), но разница с группой плацебо все равно не достигла статистической значимости.

Достоверные положительные результаты были получены в подгруппах больных более молодого возраста (моложе 40 лет), с более короткой продолжительностью заболевания (менее 8 лет), рецидивирующе-ремиттирующей формой РС и/или исходно меньшим уменьшением объема головного мозга. К сожалению, это именно те подгруппы, у которых обычно показывают лучшие результаты и другие препараты, тогда как наибольшая потребность есть в эффективном лечении для больных более старшего возраста и с более поздними стадиями заболевания.

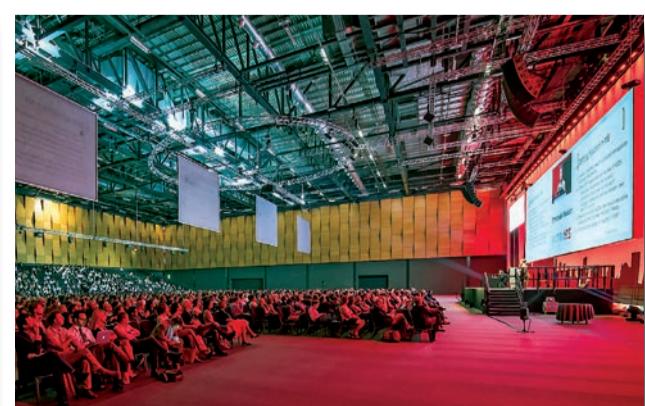
Препарат хорошо переносился большинством пациентов, хотя были отмечены реакции гиперчувствительности в группе самой высокой дозы, а также увеличение массы тела во всех группах активного лечения по сравнению с плацебо.

В целом результаты исследования SYNERGY разочаровали, поскольку на этот препарат возлагались достаточно большие надежды. Но с учетом отмеченной позитивной тенденции исследователи еще продолжат изучать описанумаб. Очевидно, необходимо выделить группы пациентов, у которых такая терапия даст наибольшие преимущества. Также интересно будет получить объяснение обратной U-образной кривой зависимости эффективности от дозы вместо ожидавшейся линейной зависимости.

Сравнение препаратов для лечения РС в условиях реальной клинической практики: анализы реестровых данных

Чтобы сравнить новый препарат алемтузумаб с другими препаратами для лечения РС, T. Kalincik и соавт. проанализировали данные MSBase – большого реестра больных РС (41 тыс. пациентов из 35 стран мира). В свой анализ исследователи отобрали больных с ремиттирующим РС, длительностью заболевания менее 10 лет, исходным показателем EDSS менее 5,5 баллов, одним или несколькими рецидивами в течение предыдущего года и началом лечения с алемтузумабом, финголимодом, натализумабом или интерфероном бета-1a. Когорта пациентов, получавших в качестве стартовой терапии алемтузумаб, составила 189 пациентов (больные из Великобритании, где этот препарат одобрен в качестве первой линии лечения), когорта интерферона бета-1a – 2155 пациентов, финголимода – 828 больных, натализумаба – 1160 пациентов. Для каждого сравнения больные были подобраны по некоторым критериям, включая возраст, длительность заболевания, частоту рецидивов заболевания в течение последних 12 месяцев и показатель EDSS.

Продолжение на стр. 12.



ECTRIMS-2016: новості з єжегодного європейського конгресу по розсіяному склерозу

Продовження. Начало на стр. 10.

Авторы установили, что алемтузумаб превосходит по эффективности бета-интерферон в отношении снижения риска рецидива в течение 5-летнего периода наблюдения (OP 0,42; 95% ДИ 0,29-0,61; p<0,001). С точки зрения скорости прогрессирования инвалидизации разницы между двумя препаратами не наблюдалось, за исключением подгруппы пациентов с исходно высокой активностью болезни (≥ 3 рецидивов в течение 2 лет или ≥ 2 рецидивов на протяжении 1 года), в которой алемтузумаб был связан со снижением риска прогрессирования инвалидизации (OP 0,64; 95% ДИ 0,47-0,88; p=0,016) и повышением вероятности регрессии степени инвалидизации (OP 3,9; 95% ДИ 1,4-10,4; p=0,028).

По сравнению с финголимодом алемтузумаб ассоциировался со значительно более низкой среднегодовой частотой рецидивов (p=0,001) и тенденцией к более низкой кумулятивной частоте рецидивов (OP 0,6; 95% ДИ 0,37-1,04; p=0,16). Но в то же время отмечена противоположная тенденция в пользу финголимода по прогрессированию инвалидизации (OP 1,27; 95% ДИ 0,60-2,70; p=0,72) и ее регрессии (OP 0,5; 95% ДИ 0,25-1,01; p=0,016).

По сравнению с натализумабом алемтузумаб также показал смешанные результаты – тенденцию к более высокому риску рецидива (OP 1,33; 95% ДИ 0,74-2,40; p=0,59), но к более низкому риску прогрессирования инвалидизации (OP 0,80; 95% ДИ 0,47-1,39; p=0,68). Алемтузумаб продемонстрировал значительно меньшую вероятность регрессии инвалидизации по сравнению с натализумабом в первый год лечения (OP 0,35; 95% ДИ 0,20-0,59; p<0,001), но в дальнейшем этот показатель был сопоставимым в обеих группах.

Таким образом, это ретроспективное исследование показало, что алемтузумаб хотя бы по одной конечной точке достоверно превосходит финголимод и интерферон бета-1a и сопоставим с натализумабом. Среди ограничений этого исследования эксперты отметили его ретроспективный характер, отсутствие анализа МРТ-данных и безопасности терапии.

Шведские ученые (F. Piehl et al.) решили сравнить с другими препаратами для лечения РС ритуксимаб – анти-CD20 моноклональные антитела. Он используется при РС off-label (не по прямому назначению), но это не противоречит шведскому законодательству. Для этого исследователи проанализировали данные шведского регистра больных РС. Они отобрали 1837 пациентов, получавших ритуксимаб, 1374 – финголимод и 2369 – натализумаб. У 68% пациентов был рецидивирующее-ремиттирующий РС, у 34% – вторично прогрессирующий РС. Средняя продолжительность заболевания составила 11,3 года, а средняя продолжительность лечения – 21,1 месяца.

Как показали результаты этого анализа, пациенты достоверно чаще оставались на терапии ритуксимабом по сравнению с препаратами сравнения в течение 5 лет. Кроме того, в группе ритуксимаба было больше пациентов без рецидива за этот период.

Однако, как и в отношении описанного выше анализа, следует помнить о ретроспективном характере этого исследования, – подчеркивают эксперты. Так, к примеру, оказалось, что пациенты в группе натализумаба были достоверно моложе и имели более тяжелое заболевание на момент начала исследования. Поэтому эта же команда исследователей запланировала проспективное обсервационное испытание для сравнения препаратов для лечения РС.

И еще раз напомним, что в конце этого года ожидается одобрение еще одного анти-CD20 препарата – окрелизумаба. Он будет дороже, чем ритуксимаб, но в ряде стран позволит решить вопрос оплаты страховыми компаниями, не покрывающими применение препаратов off-label.

Кладрибин: вторая попытка?

Кладрибин – иммуносупрессивный препарат из группы антагонистов пуринов, аналог 2'-дезоксиаденозина, входящего в состав молекулы ДНК. В 2011 году FDA и EMA не одобрили его применение при РС из-за опасений относительно повышения риска онкологии. Однако препарат уже зарегистрирован для лечения волюкоклеточного лейкоза и хронического лимфолейкоза. Производитель провел более продолжительное наблюдение пациентов с РС, убедился в достаточной безопасности препарата и готов повторно попробовать получить одобрение для кладрибина в лечении этого заболевания.

В частности, на конгрессе обсуждались результаты программы CLARITY Extension, в рамках которой в течение 2 дополнительных лет наблюдали пациентов с РС, принимавших участие в исходном исследовании CLARITY. В рамках CLARITY пациенты группы кладрибина получили от двух до четырех коротких курсов препарата (по 1 дозе перорально в день в течение 4-5 дней) в первый год и еще два коротких курса во второй год лечения. Затем, в рамках CLARITY Extension, они были переведены на плацебо, но даже спустя два года у них сохранялась примерно такая же частота ремиссии. В свою очередь, пациенты, получавшие исходно плацебо, были переведены в рамках CLARITY Extension на кладрибин. При этом у них значительно снизилась частота рецидивов (0,26 vs 0,10; p<0,0001) и повысилась вероятность безрецидивного течения (79,6 vs 58,0%; p<0,0001).

Также были представлены результаты исследования ORACLE-MS с участием пациентов с клинически изолированным синдромом, у которых кладрибин обеспечил достоверное снижение риска прогрессирования до РС по сравнению с плацебо. Больные, у которых все-таки был диагностирован РС, были переведены на терапию интерфероном бета и приняли участие в продолжении исследования. Его результаты показали более низкую частоту рецидивов у тех пациентов, которые принимали кладрибин в первоначальном испытании. Так, среднегодовая частота рецидивов составила 0,14 для пациентов, первоначально получавших кладрибин 3,5 мг/кг, 0,24 для больных, первоначально получавших кладрибин 5,25 мг/кг, и 0,42 для пациентов, первоначально получавших плацебо.

В настоящее время EMA уже приняло к рассмотрению заявку на регистрацию кладрибина как препарата для лечения ремиттирующего РС.

Исследование ENHANCE: фампридин действительно улучшает мобильность при РС

Примерно у 80% пациентов с РС отмечаются нарушения походки и связанное с этим снижение мобильности. Единственным препаратом, одобренным для повышения мобильности пациентов с РС, является фампридин. Однако сомнения относительно его эффективности сохранялись у многих неврологов, поскольку регистрационные испытания фампридина длились всего 14 недель и показали хоть и достоверный, но весьма умеренный эффект. Несостоятельность этих сомнений подтверждают результаты представленного на конгрессе международного рандомизированного исследования J. Hobart и соавт.

В этом 24-недельном клиническом испытании приняли участие 636 пациентов в возрасте 18-70 лет с различными формами РС, рандомизированные для получения фампридина 10 мг два раза в день (n=317) или плацебо (n=319). Средний возраст участников исследования составил 49 лет, а показатель по EDSS – 5,5 балла, что свидетельствует о достаточно значительной тяжести заболевания. Исходный показатель по шкале MSWS (Multiple Sclerosis Walking Scale, шкала оценки ходьбы при РС) составил 64 балла. В качестве первичной конечной точки

было выбрано улучшение показателя MSWS как минимум на 8 баллов (клинически значимое улучшение) к концу лечения.

Уже через 2 недели после начала лечения в группе фампридина отмечено явное улучшение показателя MSWS по сравнению с группой плацебо (на 7 и 2,5 балла соответственно). К концу периода наблюдения улучшение на 8 баллов отмечено у 43,2% пациентов в группе фампридина по сравнению с 33,6% в группе плацебо (p=0,006). Таким образом, отношение шансов в достижении первичной конечной точки составило 1,61 (95% ДИ 1,15-2,26). Улучшение на 10 баллов от исходного зафиксировано у 38 и 27% больных соответственно.

Статистически значимый эффект был также отмечен по некоторым вторичным конечным точкам, в частности по количеству пациентов с улучшением показателя теста «встать и идти» (Timed Up-and-Go) более чем на 15% (43,4 vs 34,7% в группе плацебо, p=0,03) и улучшению физического компонента шкалы MSIS (Multiple Sclerosis Impact Scale's, шкала оценки влияния РС) (8 vs 4,68 балла в группе плацебо, p<0,001).

Но, к сожалению, эффект препарата очень быстро исчезает после прекращения лечения. Так, в этом исследовании уже на 26-й неделе, то есть через 2 недели после прекращения приема препарата, показатель MSWS в обеих группах был сопоставим с исходным.

Частота нежелательных явлений, серьезных и несерьезных, была сопоставима в обеих группах.

Таким образом, это новое достаточно продолжительное клиническое исследование убедительно демонстрирует клинически значимые преимущества фампридина в улучшении мобильности пациентов с РС при хорошем профиле его безопасности.

Витамин D и альфа-липоевая кислота в лечении РС: немного позитива от недорогих биологических добавок

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование SOLAR было посвящено изучению эффективности высоких доз витамина D₃ при РС. В нем приняли участие 229 пациентов, которые в течение 48 недель получали витамин D₃ в дозе 14 тыс. МЕ/сут или плацебо подкожно в дополнение к стандартной терапии (интерферон бета-1a).

И хотя первичную конечную точку (доля пациентов без прогрессирования болезни) не удалось улучшить, в группе больных, получавших витамин D, отмечены достоверное улучшение результатов МРТ и тенденция к снижению частоты рецидивов.

Авторы уверены, что дефицит витамина D играет определенную роль в патогенезе РС и что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. А поскольку это средство является недорогим и безопасным, многие эксперты считают, что витамин D уже сегодня может быть полезным вспомогательным средством для больных РС.

Еще одно исследование, проведенное R. Spain и коллегами, показало, что пероральный антиоксидант альфа-липоевая кислота может замедлять атрофию мозга у пациентов с вторично-прогрессирующим РС при высокой безопасности и хорошей переносимости лечения. В этом небольшом пилотном исследовании принял участие 51 пациент. Средний возраст составил 58,5 лет, средняя продолжительность заболевания – 29,6 лет, средний показатель EDSS – 5,5 баллов. Их рандомизировали для приема 1200 мг альфа-липоевой кислоты ежедневно или плацебо в течение 96 недель. Снижение атрофии головного мозга по данным МРТ (первичная конечная точка) в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо составило 66% (p=0,004), а также отмечена тенденция к повышению скорости ходьбы (p=0,057).

Таким образом, альфа-липоевая кислота может быть еще одним недорогим и безопасным адьювантом в лечении РС, и, безусловно, необходимы ее дальнейшие исследования с учетом этих первых положительных результатов.

Подготовила Наталья Мищенко

3



Сосудистая коморбидность в проблеме когнитивных нарушений

17-18 марта 2016 года в г. Харькове состоялась научно-практическая конференция «Современные аспекты фармакотерапии заболеваний нервной системы», в рамках которой представили доклады ведущие неврологи нашей страны. В ходе данного мероприятия были подробно рассмотрены вопросы, касающиеся стандартизации медицинской помощи, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с сосудистой патологией головного мозга, рассеянным склерозом, инфекционными заболеваниями нервной системы, эпилепсией и др. Много внимания было уделено проблемам диагностики и лечения сочетанных заболеваний, характеризующихся взаимоотягчающим течением и требующих особых подходов к выбору терапевтической тактики. О цереброваскулярной патологии в контексте сосудистой коморбидности рассказала руководитель кафедры нервных болезней и нейрохирургии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия», доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк.



Вопросы сосудистой коморбидности на сегодняшний день становятся все более актуальными. Наличие у пациента нескольких синдромов и заболеваний, связанных между собой патогенетически, встречается в настоящее время сплошь и рядом, а частота таких состояний постоянно возрастает.

Данные ретроспективного исследования, проведенного C. Wong и соавт. (2014) в Германии (период сравнения 1988-1994 гг. и 2003-2008 гг.), показали, что за последние десятилетия относительное количество больных во взрослой популяции пациентов, имеющих как минимум пять заболеваний, выросло с 42 до 58%. При этом как частота встречаемости сочетанной патологии, так и количество одновременно присутствующих нозологических единиц увеличиваются с возрастом.

И если столь высокий уровень коморбидности может быть отчасти связан с гипердиагностикой, то результаты морфологических исследований вряд ли можно поддать сомнению. К примеру, анализ результатов более 3 тыс. аутопсий, выполненных в США с 2008 по 2012 гг. в клинике внутренних болезней, позволил установить, что сочетание 3-5 заболеваний у лиц старше 61 года встречается более чем в 34% случаев (V.L. Roger et al., 2013). При этом соответствующий показатель у лиц младше указанного возраста не достигал и 20%. Среди выявленных на аутопсии заболеваний преобладала патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – 81 и 78,8% соответственно), цереброваскулярные заболевания (68,7%), патологии мочевыделительной системы (77,7%) и органов дыхания (80%).

Как мы видим из представленных данных, в структуре коморбидности преобладают именно кардиоваскулярные заболевания, что вполне сочетается с тем количеством неблагоприятных факторов, «испытывающих» сердечно-сосудистую систему в течение жизни. Согласно данным исследования NHANES 92005-2008, проведенного Американской ассоциацией сердца (АНА), около 70% американцев являются активными курильщиками либо курили ранее, 34% имеют высокий индекс массы тела, около 50% ведут малоподвижный образ жизни, 79% не придерживаются здоровой диеты, 14% имеют высокий общий холестерин, 14% – высокое артериальное давление, 24% – повышенный уровень гликемии натощак. Не удивительно, что уже в возрасте 20-39 лет около 13% американцев имеют как минимум одно сердечно-сосудистое заболевание. В возрастной группе 40-59 лет этот показатель достигает 40%, 60-79 лет – 70% и более 80 лет – приближается к 80%. Факторы сердечно-сосудистого риска являются также и предикторами инсульта, сосудистых когнитивных нарушений, деменции, болезни Альцгеймера. Такая взаимосвязь сосудистых

и церебральных нарушений позволяет говорить о существовании «нейроваскулярного континуума», во главе которого находится артериальная гипертензия (АГ). Следует отметить, что АГ может запускать каскад патологических процессов независимо от возраста. В недавних работах M. Lande и соавт. (2013) было показано, что высокий уровень артериального давления у подростков сопровождается нарушением ряда когнитивных функций, в частности математических и творческих способностей. В настоящее время АГ рассматривается как независимый фактор риска развития когнитивной дисфункции во всех возрастных группах и как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к дегенеративному процессу. Приведенные данные подчеркивают особую важность первичной профилактики, своевременной и адекватной терапии АГ.

К сожалению, в Украине ситуация с кардиоваскулярными заболеваниями выглядит удручающе. Высокой распространенности сосудистой коморбидности способствуют пренебрежительное отношение населения к собственному здоровью, отсутствие действенной системы первичной профилактики, недостаточное внимание врачей к ранним клиническим проявлениям болезни.

Морфологической основой сосудистой коморбидности является системное поражение артериальных сосудов независимо от их калибра. Хорошо известно, что чем меньше диаметр сосуда, тем раньше развиваются клинические проявления его поражения. Исходно меньший диаметр коронарных артерий (2-5 мм) по сравнению с церебральными (6-7 мм) создает условия для более ранней манифестиации кардиальной патологии. Несколько позже развиваются острые либо хронические нарушения мозгового кровообращения. Интересно отметить, что в большинстве случаев в первую очередь возникают признаки поражения пиальных артерий, сопровождающиеся эректильной дисфункцией. Клиницистам следует знать, что эректильная дисфункция является ранним маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. К сожалению, врачи зачастую считают неудобным задавать пациенту вопросы о проблемах с эрекцией – и в результате упускают из виду наличие одного из ранних маркеров высокого сердечно-сосудистого риска.

Еще одним недостатком оказания помощи пациентам с сосудистой коморбидностью в нашей стране является разделение заболеваний единой сосудистой системы между врачами разных специальностей (преимущественно по артериальным бассейнам), что с патофизиологической и биологической точек зрения не имеет никакого смысла. Например, цереброваскулярной патологией занимаются неврологи и нейрохирурги, коронарной – кардиологи, патологией периферических артерий – сосудистые хирурги и т.д. Это приводит к утрате понимания целостности сосудистой системы, частой недооценке объема и тяжести поражения, несвоевременному началу проведения активной профилактики и комплексной

терапии. На практике это проявляется существенными различиями в эпидемиологии поражений сосудистой системы в Украине и странах Европы при первичном обращении к специалисту. По данным ВОЗ, при первичном обращении к специалисту в Европе поражение одного сосуда диагностируют в 65% случаев. Согласно данным отечественно эпидемиологического исследования, проведенного совместно с Институтом нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины, данный показатель составляет всего 25%. Таким образом, более чем в половине случаев (54%) диагноз устанавливают уже на стадии мультифокального поражения сосудов, когда консервативная терапия и профилактика малоэффективны.

То есть с патофизиологической и биологической точек зрения разделение единой сосудистой системы на отдельные сегменты не имеет никакого смысла.

Пытаясь подобраться к решению данной проблемы, в Днепропетровской области пошли по пути создания мультидисциплинарных бригад, куда входят неврологи и нейрохирурги, кардиологи, ангиологи, занимающиеся периферическими артериями. Это позволяет одновременно выполнять ангиографическую диагностику церебральных, коронарных и периферических артерий, а в случае необходимости – проводить постановку стентов в несколько пораженных артерий различной локализации в пределах одного инвазивного вмешательства. Такой подход позволяет повысить эффективность выявления склерозированных артерий, повысить безопасность диагностики и последующего лечения, а также является экономически оправданным.

Говоря о проблеме сосудистой коморбидности, нельзя не вспомнить о поражении эндотелия. Именно эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в процессах тромбообразования, воспаления, вазоконстрикции, разрыва бляшек, повреждения и ремоделирования сосудов на всех уровнях, оказывая непосредственное влияние на риск сосудистых событий.

Ремоделирование церебральных сосудов включает адаптивные, деструктивные и репаративные морфологические механизмы, обеспечивающие регуляцию объема мозгового кровотока, его распределение, коллатеральное кровообращение и микроциркуляцию. Адаптация сосудистого русла к новым условиям кровотока изменяет сосудисто-церебральную ауторегуляцию в сторону гипоперфузии мозга, что не позволяет обеспечивать высокий уровень мозгового метаболизма. В зонах гипоперфузии возникает энергетический дефицит, дисфункция митохондрий, лактатацидоз, нарушения гемостаза нейронов.

Предполагается, что описываемые нарушения затрагивают и когнитивную сферу, а факторы сосудистого риска выступают в качестве предикторов не только инсульта, но и сосудистых когнитивных нарушений вплоть до деменции. Наличие в этой цепи сосудистых событий тесной взаимосвязи дало ученым основания назвать их союз «нейроваскулярным континуумом».

В настоящее время терапия сосудистых когнитивных нарушений считается важным условием предупреждения развития деменции. Согласно руководству Европейского фармакологического центра (ЕМЕА) основными направлениями исследований терапевтических подходов при деменции являются:

- первичная профилактика, осуществляющая путем влияния на патогенетические механизмы до появления симптомов;
- симптоматическое лечение;
- болезнь-модифицирующая терапия, направленная на замедление или предотвращение прогрессирования деменции.

Таким образом, адекватная терапия деменции должна включать воздействие на каждый из этапов развития и прогрессирования заболевания. На сегодняшний день для решения перечисленных задач определенный интерес представляет препарат нейрометаболического действия Актовегин. В проведенных исследованиях было показано, что применение Актовегина способствует улучшению энергетических обменных процессов в ткани головного мозга, сопровождающихся уменьшением апоптоза нейронов в условиях ишемии. В условиях эксперимента Актовегин продемонстрировал дозозависимое влияние на увеличение количества нейронов и синапсов, а также снижение выраженности окислительного стресса, свидетельствующие о его нейропротекторных свойствах (A. Guekht et al., 2013).

Кроме того, получены данные об эффективности препарата Актовегин в реальной клинической практике. В недавно завершившемся исследовании ARTEMIDA оценивали эффективность и профиль безопасности Актовегина в лечении постинсультных когнитивных нарушений.

Для участия в исследовании были отобраны больные, у которых с момента развития инсульта прошло не более 6 дней. Более 500 пациентов рандомизировали на группы, получавшие кроме стандартной терапии Актовегин или плацебо. Пациенты группы активной терапии в течение 6 мес принимали Актовегин в стартовой дозе 2000 мг/сут внутривенно до 20 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 1200 мг/сут. Пациенты контрольной группы по такой же схеме получали плацебо. Затем следовал 6-месячный период наблюдения.

Исследование ARTEMIDA продемонстрировало, что Актовегин статистически достоверно в сравнении с плацебо улучшает нарушенные когнитивные функции через 6 мес после мозговой катастрофы на фоне хорошей переносимости пациентами. Этот результат не только сохранялся, но и усиливался к концу периода наблюдения (O.C. Левин и соавт., 2016).

Учитывая многогранный механизм действия Актовегина, обеспечивающий нейропротекторные, ангиопротекторные эффекты и восстановление утраченных когнитивных функций, его применение целесообразно и вполне обосновано у пациентов в постинсультном периоде. Кроме того, возможно, что усиление результата уже после завершения периода терапии говорит о способности Актовегина изменять течение череды патологических событий нейроваскулярного континуума. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения или опровержения данной гипотезы.

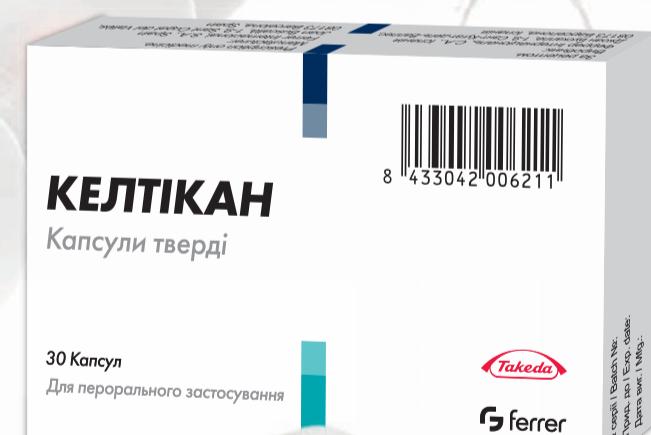
Подготовил **Вячеслав Килимчук**
UA/AVG/1016/0114

При содействии ООО «Такеда Украина» 3y

Келтикан

Искусство
восстановления

- Стимулирует регенерацию миелиновой оболочки¹⁻³
- Восстанавливает проведение нервного импульса¹⁻³
- Улучшает дозревание и регенерацию аксонов⁴



Действующее вещество: цитидин-5'-динатрия монофосфат, уридин-5'-тринатрия трифосфат, уридин-5'-динатрия монофосфат. **Лекарственная форма:** Капсулы твердые. **Фармакотерапевтическая группа:** Средства, применяемые при заболеваниях нервной системы. **Фармакологические свойства:** Активность Келтикана обеспечивает фосфатные группы, необходимые для объединения моносахаридов с церамидами для образования цереброзидов и фосфатных кислот, которые являются основой сфингомиелина и глицерофосфолипидов. Сфингомиелин и глицерофосфолипиды являются основными компонентами миелиновой оболочки. При применении препарата Келтикан достигается увеличение трофических способностей для дозревания и регенерации аксонов нервной ткани. **Показания.** Лечение невропатий костно-суставного (шиас, радикулит, метаболического (диабетическая, алкогольная полинейропатии), инфекционного (опоясывающий лишай) происхождения, а также воспаление лицевого нерва, тройничного нерва, межреберной невралгии и люмбаги. **Побочные реакции.** Возможна возникновение реакций гиперчувствительности. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель:** «Феррер Интернасиональ, С.А.», Испания. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/10643/01/01. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

000 «Тakeda Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

1. Gerbershagen H.N. 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. Инструкция по медицинскому применению препарата Келтикан.



Комплексное лечение дурсалгій: синергический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов и нуклеотидов

Боль в спине является одной из наиболее частых причин обращения пациентов к неврологу. Несмотря на столь широкую распространенность данного состояния, врачи нередко совершают диагностические ошибки. В этом нет ничего удивительного, поскольку число заболеваний, проявляющихся дурсалгией, достаточно большое, а локализация патологического процесса часто не совпадает с проекцией боли. Кроме того, успех терапии зависит от правильности выбора препарата или комбинации лекарственных средств, своевременности их назначения и др. Не удивительно, что вопросам ведения пациентов с дурсалгией уделяют большое внимание на неврологических и междисциплинарных форумах. Не стала исключением XVIII Международная конференция «Мультимодальные подходы в неврологии», которая проходила в апреле этого года в г. Трускавце. С докладами ведущих отечественных специалистов, занимающихся проблемой дурсалгій, мы предлагаем ознакомиться нашим читателям.



Ассистент кафедры невропатологии и нейрохирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования Тамара Хачатуровна Михаелян посвятила свой доклад анатомическим аспектам боли в нижней части спины.

Докладчик подчеркнула, что существует достаточно много причин дурсалгій. Источником болевой импульсации могут быть скомпрометированные межпозвоночные диски, позвонки, нервы, спинномозговые узлы, твердая мозговая оболочка, фасеточные суставы, мышцы, связки, фасции. Однако основная доля клинических случаев дурсалгій обусловлена миофасциальной болью. В данном случае именно мышцы участвуют в формировании триггеров болевого синдрома в нижней части спины, поэтому знание точек их фиксации помогает правильно локализовать место формирования триггеров и может дать четкое представление о «локации» последующего проведения терапевтических блокад.

Наиболее частым клиническим вариантом боли в спине является первичная неспецифическая боль. Кроме того, могут встречаться корешковый синдром, а также более коварная – вторичная специфическая боль, обусловленная травмами, новообразованиями, инфекциями и остеопорозом. Что касается первичной неспецифической боли, то она провоцируется преимущественно физической нагрузкой. Из-за возникновения мышечного спазма больной принимает вынужденную позу, что приводит к нарушению осанки. При пальпации можно определить локальную болезненность в области проекции позвонков, межпозвоночных щелей, паравертебральных мягких тканей, сакроилеального сочленения, а также миофасциальные болевые триггеры.

Как отмечает докладчик, перцепция болевых ощущений – достаточно субъективное явление. Поэтому, оценивая боль в спине, рекомендуется руководствоваться шкалами, предложенными корифеем нейроортопедии Я.Ю. Попелянским. Одна из них основывается на оценочном суждении состояния пациента во время пальпации исследуемого участка. При 1-й степени болевого синдрома возникновение слабо выраженных ощущений ассоциируется с интенсивным давлением исследуемого участка без четкой мимической реакции. В то же время у пациентов с 3-й степенью болевого синдрома уже легкая пальпация вызывает резко выраженную боль, которая сопровождается яркой генерализованной двигательной реакцией. Кроме того, можно производить оценку боли по объему движений, где спектр ощущений колеблется от «боли нет в покое и при движении» до «резко выраженной боли в покое».

Для точной постановки диагноза и последующего выбора лечебной тактики важно правильно определить, какой фрагмент позвоночно-двигательного сегмента (костный, дисковый или суставный) вовлечен и какой патологический процесс в нем происходит. Чаще всего неврологу приходится сталкиваться с пациентами, имеющими патологию межпозвонковых дисков – протрузии, грыжи с выпадением и их секвестрацией. Касательно процессов, которые обусловливают выявляемые изменения, нужно выделить дистрофические, воспалительные, онкологические, травматические и метаболические нарушения. Поэтому при диагностике боли в нижней части спины важно обращать внимание на определенные маркеры, помогающие в идентификации того или иного нарушения: проблемы с мочеиспусканием; снижение массы тела неясной этиологии; иммуносупрессивная



Продолжая тему «дурсалгій», заведующий кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии Ужгородского национального университета, доктор медицинских наук Михаил Михайлович Орос подробно рассказал о синдроме дурсопоясничной петли.

Синдром дурсопоясничной петли диагностируют у 20-25% пациентов с люмбалгією – преимущественно у мужчин старше 50 лет (R. Maigne, 1998).

Как и много других нейропатий, данный феномен характеризуется отличием локализации болевого синдрома и патологического очага. Он объясняется особенностями анатомического строения периферических нервов, определенные ветви которых могут отражать боль в пояснице, пауху, наружной поверхности бедра. Например, ветви спинальных нервов Th11-L3 обеспечивают иннервацию задней части сакроилеального сочленения, большого вертела, поэтому патология грудопоясничного перехода Th12-L1 может симулировать люмбалгию, сакроилеит, пельвикальный синдром, заболевание тазобедренного сустава. Забывая об этих особенностях, врачи часто совершают диагностические ошибки.

Следует принимать во внимание, что короткие мышцы спины, прикрепляющиеся к 12-му грудному позвонку, более склонны к спазмированнию. В свою очередь, мышечный спазм может сопровождаться компрессией расположенных в межфасциальных промежутках нервных волокон с развитием так называемого туннельного синдрома.

Почему именно 12-й грудной позвонок? Именно он работает в разных плоскостях. Его нижние суставные отростки расположены в сагittalной плоскости, а верхние – во фронтальной. Если одновременно происходит наклон вперед с поворотом туловища, позвонок Th12 испытывает колоссальную нагрузку, образно выражаясь, подвергается «разламыванию». Именно сочетание описываемых движений позвонка в разных плоскостях и приводит к развитию локального мышечного спазма.

Описываемый мышечный спазм и локальную болезненность можно определить пальпаторно, что очень помогает в диагностике синдрома дурсопоясничной петли. Часто пальпацию паравертебральных мышц проводят в положении пациента стоя, однако вследствие постурального напряжения мышц выявить их локальное напряжение и болезненность достаточно сложно. Поэтому идеальным для пальпаторного исследования считается пребывание пациента в лежачем на столе положении с расслабленным и свешенным книзу поясом нижних конечностей.

Правильно разобраться в ситуации позволяет и диагностика «на периферии». В месте болевых ощущений рекомендуется выполнить «пинч-прокат». Для проведения данного теста необходимо собрать в складку кожу в зоне болезненности и прокатать ее между пальцами. При этом в определенном месте под пальцами можно почувствовать твердый валик, раскачивание которого приводит к резкому усилению болевых ощущений. Наличие описываемых симптомов также свидетельствует в пользу синдрома дурсопоясничной петли.

Немаловажную роль в процессе правильной постановки диагноза играет лечебно-диагностическая блокада. Учитывая механизм формирования боли при синдроме дурсопоясничной петли, можно предположить, что проведение блокады в месте локализации болевых ощущений не даст должного эффекта. Верность этой догадки можно наглядно продемонстрировать на примере следующего клинического случая.

Пациентка, 35 лет, достаточно длительное время (около двух лет) без существенного эффекта лечилась по поводу люмбалгії. После выявления на МРТ поясничного отдела позвоночника протрузии диска L4-L5 ей была проведена лечебная блокада L4-L5, которая, впрочем, не принесла ожидаемого результата, и пациентка даже рассматривала вопрос об оперативном лечении. В последующем выполнение блокады

! Таким образом, комбинация двух вышеуказанных препаратов позволяет рассчитывать на выраженный аналгетический эффект, мощное противовоспалительное действие, длительное обезболивание с хорошим соотношением пользы и риска, стимулирование регенерации миelinовой оболочки и синтеза нейрональных белков, восстановление чувствительности и двигательных функций.

Продолжение на стр. 16.

Комплексное лечение дорсалгий: синергический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов и нуклеотидов

Продолжение. Начало на стр. 15.

в месте грудопоясничного перехода позволило быстро купировать болевую симптоматику. Таким образом, болевой синдром в поясничном отделе был вызван не межпозвоночной грыжей диска L4-L5, а синдромом дорсопоясничной петли.

Следует подчеркнуть, что лечебно-диагностическая блокада у таких пациентов является как методом точной диагностики, так и лечения. Однако выполняя данную манипуляцию при подозрении на синдром дорсопоясничной петли, следует избегать введения стероидных гормонов пролонгированного действия. За счет противовоспалительного эффекта кортико-стериоида мы можем просто купировать симптоматику, но в таком случае теряется ее диагностический компонент. Поэтому при синдроме дорсопоясничной петли более уместным считается проведение блокады с местным анестетиком, что позволяет точно локализовать процесс и отличить его от радикулопатии, воспалительного заболевания фасеточного сустава и др.

Для лечения синдрома дорсопоясничной петли используют немедикаментозные, медикаментозные методы и хирургию. Из первых наиболее эффективными считаются лечебная физкультура, постизометрическая релаксация, физио- и бальнеотерапия. Медикаментозное лечение включает использование НПВП, миорелаксантов, блокад со стероидами и местными анестетиками.

Когда речь идет о НПВП, очень важно выбрать оптимально безопасный препарат – то есть тот, который приблизительно в равной степени обеспечивает блокаду ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Кроме того, для профилактики хронизации болевого синдрома необходимо быстрое и эффективное преодоление острой боли. Этим требованиям отвечает препарат Ксефокам, который наряду с высокой безопасностью обеспечивает быстрый и выраженный анальгетический эффект.

У пациентов с синдромом дорсопоясничной петли нет необходимости в длительном приеме НПВП. В таких случаях они работают как «простой» анальгетик, который должен снять боль, поскольку здесь не идет речь о хроническом воспалении. Важным моментом в борьбе с хронизацией боли является улучшение микроциркуляции и стимулирование регенерации нервных волокон, поскольку даже после успешного устранения туннельного синдрома функция длительное время может оставаться нарушенной. С целью ремелинизации нерва рекомендуется назначить препарат Келтикан. Входящие в него нуклеотиды необходимы для образования сфингиомиэлина и глицерофосфолипидов (основных структурообразующих компонентов миelinовой оболочки), они принимают участие во всех этапах регенерации нерва (пролиферация и репликация шванновских клеток, их миграция, а также адгезия к аксону). Необходимо изначально объяснить пациенту, что регенерация нервов является процессом длительным, поэтому продолжительность приема препарата должна составлять несколько месяцев.

Интересным видится и прямой антиноцептивный эффект Келтикана. В своем исследовании H. Goldberg и соавт. (2009) показали, что у пациентов, страдающих от компрессионного поражения нервов, добавление нуклеотидов к стандартной терапии позволяет уменьшить боль и улучшить функциональную активность. Важно отметить, что прием Келтикана улучшает качество жизни таких пациентов. К тому же нуклеотиды уменьшают потребность в использовании НПВП, улучшая тем самым профиль безопасности комплексной терапии (L. Negrao, 2014).



К одной из редких и труднодиагностируемых причин боли в нижней части спины относится поражение крестцово-подвздошного сочленения. Случай сложного диагностического поиска причины дорсалгии в рамках своего доклада «Сакроилеит: диагностические капканы» представила доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Татьяна Николаевна Слободин.

Пациент, 53 года, обратился с жалобами на продолжительную, преимущественно одностороннюю боль

в пояснично-крестцовой области, которая иррадиировала в ягодицу и распространялась вниз по задней поверхности бедра, вызывала ограничение подвижности при наклоне вперед. На МРТ – протрузия диска L5-S1 до 0,8 мм, соответствовавшая стороне боли. При оценке неврологического статуса рефлекторных и чувствительных изменений не было выявлено. При пальпации крестцово-подвздошного сочленения отмечалась выраженная болезненность, положительным оказался тест на наличие сакроилеита (в положении пациента на животе разгибание бедра при фиксации таза другой рукой).

Предположение о сакроилеите подтвердилось рентгенологически – на КТ-снимках вместе с признаками воспаления крестцово-подвздошного сустава были выявлены округлые очаги деструкции в губчатом веществе подвздошной кости. Эта находка повела рентгенологов по пути исключения миеломной болезни и метастатического процесса. После гематологического исследования и проведенной стernalной пункции данное предположение не подтвердилось.

Дальнейшая диагностика была направлена на поиск инфекционного агента, способного вызывать поражение суставов. Выяснилось, что за полгода до появления болевого синдрома пациент перенес энтероколит. Возникло предположение о возможном брюцеллезе или иерсиниозе, который часто манифестирует в энтеральной фазе. Иммунологические тесты подтвердили наличие антител к иерсинии.

Однако причины сакроилеита этим не ограничиваются. Сакроилеит (воспалительный процесс в крестцово-подвздошном суставе) может быть как самостоятельным заболеванием, так и симптомом других болезней инфекционного или аутоиммунного характера.

Чаще сакроилеит развивается с одной стороны, но может иметь и двусторонний характер (например, при брюцеллезе, болезни Бехтерева). В зависимости от распространенности воспалительного процесса выделяют следующие виды сакроилеитов: синовит, остеоартрит и панартрит. По характеру воспаления сакроилеит бывает неспецифическим, специфическим (сифилитический, туберкулезный, брюцеллезный, иерсиниозный), асептическим (автоиммунный), а также может иметь неинфекционную природу, когда поражение обусловлено дегенеративно-дистрофическими процессами в области сустава или воспалением крестцово-поясничной связки.

Двусторонний сакроилеит имеет особое диагностическое значение при болезни Бехтерева. Характерная рентгенологическая картина обеспечивает раннюю постановку диагноза и позволяет начать лечение в максимально благоприятный для этого период. На начальных стадиях болезни Бехтерева рентгенологической картине присущи очаги субхондрального остеопороза, делающие контуры сочленений нечеткими, из-за чего создается ложное представление о диффузном или очаговом расширении суставной щели. В дальнейшем развивается эрозирование субхондральной кости, отчего края сочленения делаются неровными. Со временем суставная щель суживается вплоть до ее полного исчезновения и образования анкилоза.

Важно отметить, что у более чем 90% больных с болезнью Бехтерева обнаруживается наличие HLA B27 (HLA – Human Leukocyte Antigen), что, очевидно, свидетельствует о генетической детерминированности процесса. Кроме того, в развитии заболевания важную роль могут играть приобретенные факторы, главным образом инфекция. В последнее время дискуссия развивается вокруг потенциального провокатора этого серьезного прогрессирующего рецидивирующего аутоиммунного заболевания – микроорганизмов кишечной группы, в частности Klebsiella pneumoniae.

Болезнь Бехтерева требует дифференциальной диагностики с дегенеративными заболеваниями позвоночника (ДЗП) – остеохондрозом, спондилезом. Различить эти состояния помогают некоторые особенности их течения. Так, болезнь Бехтерева развивается в основном у молодых мужчин, тогда как ДЗП, несмотря на тенденцию к омоложению, возникает после 35-40 лет. Примечательно, что при болезни Бехтерева боли усиливаются в состоянии покоя или при длительном пребывании в одной позе (особенно во второй половине ночи), тогда как при ДЗП болевой компонент возникает или усиливается после физической нагрузки или в конце рабочего дня.

Один из ранних признаков болезни Бехтерева – напряжение мышц спины, постепенная их атрофия и тугоудерживание позвоночника. Вместе с тем при ДЗП ограничение движения наступает на высоте боли, а ее купирование позволяет восстановить подвижность позвоночника.

Следует помнить, что характерные для ранней стадии болезни Бехтерева рентгенологические признаки поражения крестцово-подвздошных суставов не встречаются при ДЗП. Ранняя диагностика болезни Бехтерева имеет исключительно важное значение, так как при этом заболевании не ограничение движений, а именно правильно спланированная двигательная активность позволяет предотвратить быстроразвивающиеся необратимые суставные изменения в виде анкилозов.

Особое внимание следует уделять инфекционному поражению крестцово-подвздошного сочленения, поскольку при выяснении этиологии поражения довольно часто возникают диагностические трудности.

Помочь диагностировать туберкулезное поражение крестцово-подвздошного сустава позволяет рентгенологическое исследование. Выраженный воспалительный процесс на рентгенограмме выглядит как массивная деструкция в области подвздошной кости или крестца. Секвестры могут занимать треть и более пораженной кости. При этом контуры сустава размыты, края изъедены. В некоторых случаях наблюдается частичное или полное исчезновение суставной щели.

Сифилитический сакроилеит, который чаще всего встречается на третичной (гуммозной) стадии болезни, отличается тем, что проявляется ночных болями, имеющими разлитой характер. Рентгенологическая картина пораженного сустава оказывается не всегда информативной, поскольку изменения могут быть незначительными, достигая выраженности со временем.

Еще менее патогномоничные признаки поражения крестцово-подвздошного сочленения можно увидеть на рентгенограмме у больных на ранних стадиях брюцеллезного сакроилеита, который, как правило, имеет двусторонний характер. Данное состояние очень часто может маскироваться под ДЗП, когда больного беспокоит боль при ходьбе, спуске по лестнице, ригидность, скованность движений. В таких случаях установить диагноз часто помогает эпидемиологический анамнез.

Когда речь заходит о сакроилеите, обусловленном иерсиниозом, следует помнить, что данному инфекционному антропозоонозному заболеванию присуща энтеральная фаза. Дальше в своем течении болезнь может проходить генерализованную, регионарную, вторичноочаговую и аллергическую стадии с обострениями и возможным развитием мезаденита, инфекционно-аллергического миокардита, узловатой эритемы, увеита.

Успешность лечения специфического сакроилеита напрямую зависит от назначения этиотропной терапии. В то же время выраженный и стойкий болевой синдром, независимо от причины его возникновения, требует эффективных мероприятий по его купированию. В большинстве случаев лечебная тактика может требовать продолжительного применения противовоспалительной терапии НПВП. Кроме того, необходимость длительного применения препарата выдвигает повышенные требования к его безопасности. В связи с этим целесообразным выглядит назначение лорноксикама, который равномерно ингибит ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что приводит к существенному снижению риска как гастроинтестинальных, так и кардиоваскулярных осложнений. В ряде других исследований было показано, что препарат лорноксикама Ксефокам обеспечивает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие при низкой частоте побочных эффектов (Antman et al., 2007; J. Pleiner et al., 2009).

Сочетание выраженного обезболивающего и значительного противовоспалительного эффектов Ксефокама за счет не только эквипotentного ингибиования обеих изоформ циклооксигеназы, но и с вовлечением дополнительных механизмов, позволяет достигать высокой эффективности терапии, способствует улучшению функциональной активности и качества жизни пациентов.

Подготовил **Виталий Мохнат**

При содействии ООО «Такеда Украина»

UA/CNS/1016/0058

АЛОРА® – эффективное и безопасное решение целого спектра проблем в кардиологической и психоневрологической практике

При назначении фармакотерапии врачам всегда приходится взвешивать потенциальную пользу и возможные риски. С учетом этого стоит отметить, что в целом ряде клинических ситуаций обеспечить необходимый эффект с минимальными рисками могут лекарственные средства на растительной основе.



О преимуществах и возможностях применения растительного седативного препарата АЛОРА® участникам конференции «Кардионеврология – современные аспекты междисциплинарных проблем» рассказал заведующий кафедрой внутренних и профессиональных болезней Киевского медицинского университета УАНМ, доктор медицинских наук, профессор Валерий Владимирович Батушкин.

На сайте Государственного экспериментального центра МЗ Украины появилась информация о существенном росте частоты случаев побочных эффектов лекарственных препаратов. Так, за первое полугодие 2016 г. было получено 10943 уведомления о нежелательных реакциях, что практически вдвое больше, чем за соответствующий период предыдущего года. Вероятно, в связи со сложной экономической ситуацией в стране значительно возросли поставки дешевых генерических препаратов, в том числе сомнительного качества. Имели место даже смертельные случаи, но что интересно, ни один из препаратов не был при этом лишен государственной регистрации.

В сложившейся ситуации практикующим врачам стоит более ответственно подходить к выбору препаратов. С целью минимизации рисков во многих случаях традиционные синтетические лекарственные средства могут быть дополнены, а иногда даже успешно заменены препаратами растительного происхождения. В частности, такую возможность в лечении ряда кардиологических и психоневрологических заболеваний и патологических состояний предоставляет АЛОРА®.

Основу препарата АЛОРА® составляет сухой экстракт пассифлоры инкарната (*Passiflora incarnata*), который содержит гарманоловые алкалоиды (гарман, гармин, гармол), флавоноиды (витексин, квертецин), хиноны и другие биологически активные соединения, оказывающие благотворное влияние на состояние нервной системы, как центральной, так и вегетативной.

Так, экстракт пассифлоры инкарната повышает уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС и тем самым

снижает ее возбудимость, что в итоге обеспечивает седативный эффект, уменьшает раздражительность, психическое напряжение и чувство тревоги, повышает настроение при депрессивном расстройстве, способствует нормализации сна. В то же время при приеме этого препарата не отмечается утренней сонливости или снижения когнитивных функций. Кроме того, гарманоловые алкалоиды способны снижать тонус гладкомышечных клеток и благодаря этому оказывают некоторое спазмолитическое, гипотензивное и обезболивающее действие.

Исходя из описанных свойств, спектр применения препарата АЛОРА® достаточно широк: стрессы, неврастенические, тревожные и депрессивные расстройства, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, нарушения сна, вегетативная дисфункция, симптомы напряжения при менструации, в климактерический и пре-климактерический период, синдром постинфекционной астении и др.

Важно подчеркнуть, что экстракт пассифлоры эффективен как при тревожных, так и при депрессивных расстройствах. Это связано с его способностью ингибировать поглощение ГАМК в синапсах коры головного мозга без влияния на освобождение ГАМК и активность ГАМК-трансаминазы.

Заслуживает внимания также тот факт, что по анксиолитическому эффекту препарат АЛОРА® не уступает ряду традиционных транквилизаторов. Так, согласно результатам двойного слепого контролируемого исследования, проведенного S. Akhondzaden и соавт. (2005), экстракт пассифлоры инкарната продемонстрировал сопоставимый с оксазепамом эффект в лечении генерализованного тревожного расстройства (оценка проводилась по шкале Гамильтона для оценки тревоги) при существенно лучшей переносимости. Так, в группе пациентов, получавших экстракт пассифлоры инкарната, в отличие от группы оксазепама не было отмечено ни одного тяжелого нежелательного явления.

В принципе, за исключением индивидуальной непереносимости, АЛОРА® не имеет других побочных эффектов, не вызывает привыкания и синдрома отмены, не взаимодействует с гормональными контрацептивами и другими лекарственными средствами, безопасна для женщин reproductive возраста.

В исследовании, проведенном на базе нашей кафедры, была оценена эффективность и безопасность препарата АЛОРА® в составе комплексной терапии артериальной гипертензии (АГ) у женщин. Экстракт пассифлоры назначали в первую очередь с целью коррекции вегетативной дисфункции. В исследование включили 60 пациенток трудоспособного возраста со II стадией АГ, которых разделили на две группы, сопоставимые по возрасту, индексу массы тела, уровню систолического и диастолического артериального давления (АД) и др. Пациентки одной из групп в дополнение к стандартной антигипертензивной терапии получали препарат АЛОРА® по 10 мл 3 раза в день в течение 8 недель.

К концу исследования достоверное снижение АД отмечалось в обеих группах, однако у пациентов, принимавших препарат АЛОРА®, результат был более выраженным. Так, разница между средними показателями систолического АД в группах лечения составила 8 мм рт. ст., диастолического – 2 мм рт. ст. Поскольку экстракт пассифлоры не оказывает прямого антигипертензивного действия, дополнительное снижение АД можно объяснить его благоприятным влиянием на вегетативную регуляцию.

В подтверждение этого в группе АЛОРА® также была отмечена нормализация симпатического и парасимпатического тонуса, снижение активности вазомоторного центра регуляции, улучшение системных показателей гомеостаза (общий уровень биоэнергетики, состояние резервов регуляции, оперативный контроль регуляции и др.).

Наконец, на фоне приема препарата АЛОРА® наблюдалась положительная динамика ментальных показателей, уменьшение степени психологического напряжения по Мишину, улучшение индекса эмоционального состояния и психоэмоционального индекса.

В настоящее время препараты пассифлоры применяют при нейро-вегетативной дистонии, состояниях страха, беспокойства и нервозности. При сердечно-сосудистых заболеваниях эффективно применение пассифлоры совместно с боярышником.

Экстракт пассифлоры изучали у больных с функциональными заболеваниями сосудов головного мозга, а также с посттравматической энцефалопатией, постконтузионным синдромом, постгриппозными



арахноидитами, энцефалитами, с вегетативными нарушениями при климаксе и др. Курс лечения составлял 10-30 дней.

Под влиянием препарата у 30 из 41 больного отмечен позитивный лечебный эффект: больные становились менее раздражительными, у них улучшался сон. Лучший терапевтический эффект наблюдался при постконтузионном синдроме с явлениями неврастении, при постгриппозной астении и др.

У детей с неврастеническими состояниями и явлениями раздражительной слабости экстракт пассифлоры, уменьшая двигательное беспокойство, повышал способность концентрировать внимание и ослаблял головную боль (данные детского отделения больницы им. Соловьева). Курс лечения – 3-8 недель

У женщин в преклиматическом и климатическом периоде при повышенной нервозности, нарушениях работоспособности и сна, «приливах», транзиторной артериальной гипертонии экстракт пассифлоры, который назначали, оказывал благоприятное действие, ослабляя или снимая перечисленные явления. Курс лечения – 2-6 месяцев.

В последние годы обнаружено, что применение препаратов пассифлоры благодаря присутствию 6,7-бензофлавона снижает абстинентный синдром при зависимости от психотропных веществ – никотина, алкоголя, опиоидов и диазепинов. При хроническом алкоголизме экстракт пассифлоры ослаблял влечение к алкоголю, уменьшал возбужденность и экзальтацию, у больных выравнивалось поведение. Пациенты принимали препарат 4-12 месяцев. Но, к сожалению, после отмены лечения вновь возникало влечение к алкоголю.

Таким образом, экстракт пассифлоры применяется как успокаивающее средство при нейроциркуляторной дистонии, неврастении, бессоннице, вегетативных нарушениях в климатическом периоде, синдроме постинфекционной астении и др.

Подготовил Вячеслав Килимчук

3

Дайджест

НЕВРОЛОГІЯ

Впечатляющие результаты исследования препарата на основе каннабидиола для лечения синдрома Леннокса-Гасто

Фармацевтическая компания GW Pharmaceuticals сообщила об успешных результатах клинических испытаний III фазы препарата Эпидиолекс (Epidiolex) на основе очищенного каннабидиола в терапии синдрома Леннокса-Гасто (СЛГ). Как и синдром Драве, СЛГ является редкой и тяжелой формой эпилепсии детского возраста, особенно трудно поддающейся лечению.

В двойном слепом плацебо-контролированном исследовании принял участие 171 пациент с резистентной формой СЛГ (средний возраст – 15 лет, среднее число приступов атонических, тонических или тонико-клонических судорог в месяц – 74). Больные были randomизированы для получения Эпидиолекса (20 мг/кг/день) или плацебо на протяжении 14 нед в дополнение к стандартному лечению противоэпилептическими препаратами.

Согласно полученным данным, экспериментальная терапия по сравнению с плацебо ассоциировалась со значительным сокращением частоты судорожных приступов (44 vs 22%; p=0,0135). Различие в эффективности препарата каннабидиола и плацебо проявилось в 1-й месяц лечения и сохранялось в течение всего периода исследования. У всех участников основной группы была

отмечена хорошая переносимость лекарственного средства. В общей сложности 86% больных в группе Эпидиолекса и 69% пациентов, получавших плацебо, сообщили о появлении легких или умеренных нежелательных явлений, среди которых наиболее частыми были диарея, сонливость, снижение аппетита, гипертермия и рвота. Серьезные нежелательные явления были зафиксированы у 20 пациентов в группе активной терапии и у 4 участников группы плацебо; в группе активной терапии в связи с побочными эффектами отказались от лечения 12 участников, тогда как в контрольной группе лечение прекратил только 1 пациент.

Таким образом, у больных СЛГ, рефрактерных к терапии, Эпидиолекс способствовал клинически значимому сокращению судорожных приступов с приемлемой безопасностью и хорошим профилем переносимости.

В предыдущих исследованиях III фазы Эпидиолекс продемонстрировал эффективность у детей и подростков с синдромом Драве. Согласно результатам, опубликованным в марте этого года, количество приступов за 1 мес в среднем сократилось на 39% (13% в группе плацебо; p=0,01). На данный момент GW Pharmaceuticals проводит 2-й этап исследований III фазы (n=225) с целью определения оптимальной дозы препарата каннабидиола для лечения СЛГ. Компания также начала испытания III фазы Эпидиолекса в терапии туберозного склероза и младенческих судорог (инфантильных спазмов).

Laux L. et al. Topline Results Positive for Cannabidiol in Lennox-Gastaut. Medscape, 27 Jun 2016.

М.М. Орос, д.мед.н., завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету

Місце пероральних препаратів магнію у практиці неврологів та психіатрів: невикористані можливості

Магній є одним із найважливіших макроелементів, необхідних для нормальної життєдіяльності тканин, органів і систем людини. Як кофактор магній забезпечує перебіг понад 300 метаболічних реакцій в організмі, відіграє важливу роль у виробленні та зберіганні клітинної енергії, синтезі ДНК, РНК, білка. Крім того, магній є фізіологічним антагоністом кальцію та одним із ключових гравців у процесах поляризації клітинних мембрани і спонтанної електричної активності нервової тканини та провідної системи серця. Дефіцит магнію асоціюється із розвитком низки захворювань і патологічних станів. Пероральні препарати магнію добре зарекомендували себе в кардіологічній практиці, а в останні десятиліття розкривають свій потенціал і в інших галузях медицини, зокрема, в лікуванні психоневрологічної патології.

Актуальність проблеми дефіциту магнію

Загальний вміст магнію в організмі дорослої людини становить 20-25 г, що відповідає приблизно 1000 ммоль. Шістдесят відсотків магнію від загальної кількості міститься в кістках та зубах у нерозчинній формі, з яких лише 20-30% може бути використано в процесах метаболізму. В інших тканинах магній міститься переважно в іонізованому стані, зокрема 20% – у м'язах, 19% – у серці, нирках, печінці тощо, 1% – у міжклітинному просторі і лише 0,3% – у плазмі крові. Близько 60% магнію, який міститься в плазмі, передбуває в іонізованому стані, решта об'єднана в комплекси з протеїнами, фосфатами, цитратами. Всередині клітинних структур магній на 95-98% пов'язаний з аденозинтрифосфорною кислотою (АТФ). Слід зауважити, що вміст магнію у плазмі крові (в нормі від 0,7 до 1,1 ммоль/л) прямо не пов'язаний із його загальним вмістом в організмі, що обмежує використання цього показника для ранньої діагностики дефіциту магнію.

Добова норма вживання магнію становить 300-500 мг і залежить від віку, статі, рівня фізичного навантаження, стресу, вагітності тощо. До продуктів, які містять значну кількість магнію, належать какао-порошок та вироби з нього (шоколад), горіхи (мигдаль, ліщина, арахіс), насіння (гарбузове, кунжути), бобові, гречка, зелені листові овочі (салат, шпинат, рукола), злакові тощо, проте його зовсім мало в рафінованих продуктах, які переважають у раціоні більшості населення (м'ясні вироби, молочні продукти, випічка тощо). В окремих регіонах питна вода може забезпечити надходження до організму Mg^{2+} у помірній кількості. Харчовий раціон значної частини населення не забезпечує достатнього рівня магнію в організмі. Магнієвому дефіциту сприяє зменшення в харчуванні частки продуктів рослинного походження, а також зниження його вмісту в сільськогосподарських культурах унаслідок постійного збідніння ґрунту. При цьому слід враховувати, що з харчових продуктів магній засвоюється на 30-35%. Надмірне надходження до організму кальцію, фосфору, натрію, жирів погіршує засвоєння магнію, а перебільшення норми алкоголю та кофеїну збільшує втрати магнію із сечею.

Доведено, що гострий стрес призводить до виведення магнію з організму. У стресової ситуації збільшується рівень норадреналіну й адреналіну, що сприяє виведенню магнію з клітин та підвищенню його рівня в крові. Останнє призводить до зниження його реабсорбції в нирках і гіpermagneuriї, зменшення всмоктування магнію в кишечнику. У разі хронічного стресу також спостерігаються значні втрати магнію із сечею та зниження його абсорбції у травному тракті. Стрес і магнієва недостатність – взаємозумовлені процеси, які підсилюють один одного. При достатньому постачанні клітинам магнію вдається зменшити вплив катехоламінів, унаслідок чого підвищується резистентність до стресу.

Отже, до основних причин розвитку дефіциту магнію належать:

- знижене споживання (дієта, алкоголь, парентеральне харчування тощо);
- знижена кишкова абсорбція (ентеропатії, стан після обширних резекцій кишечника, синдром мальабсорбції, триває діарея тощо);
- підвищена потреба (вагітність, лактація, підлітковий вік, стрес, період реконвалесценції тощо);
- ендокринні порушення (гіпертиреоз, гіперальдостеронізм);
- підвищене виведення (нефротичний синдром, цукровий діабет);
- прийом певних ліків (діуретики, гормональні контрацептиви, кортикостероїди, цитостатики);
- конституційний дефіцит, зумовлений дефектами в генах, які відповідають за трансмембраний обмін магнію в організмі.

У дослідженні NHANES 2005-2006 було встановлено, що майже половина дорослих американців споживають недостатню кількість магнію з їжею та водою. В Німеччині середня поширеність магнієвої недостатності, за результатами епідеміологічного дослідження H.F. Schimatschek і P. Rempis (2001), становить 14,5%. Є всі підстави вважати, що і в Україні ситуація не краща.

Роль магнію у функціонуванні нервової системи та психоневрологічні прояви його дефіциту

Магній бере участь у багатьох метаболічних процесах нервової системи, синтезі нейромедіаторів, передачі сигналу по нервових волокнах. Зокрема, він модулює активність N-метил-D-аспартатчутливих рецепторів (NMDA), яким належить особлива роль в регуляції синаптичної пластичності (відповідає за феномен навчання та пам'яті) та нейрональної збудливості. Магній підтримує поляризацію клітинних мембрани, нормалізує процеси імпульсу по нервовому волокну та пригнічує вивільнення ацетилхоліну в синапсах, уповільнює нервово-м'язову передачу. Цей макроелемент входить до складу великої кількості ферментів, зокрема глутамін-синтетази, γ-глутаміл-цистеїн-синтетази, холінестерази тощо. Магній є агоністом гама-аміномасляної кислоти (ГАМК) і бере участь у синтезі мелатоніну, що забезпечує нормальний сон, а також задіяний у синтезі багатьох нейропептидів, відповідальних за емоційний стан. В цілому магній виступає як проконгнітивний та нейропротективний елемент.

З огляду на те, що магній полягає в тому, що він є природним антистресовим фактором, гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі та зменшує чутливість організму до зовнішніх стресорів. У свою чергу, дефіцит магнію знижує стійкість організму до стресів. Зокрема, зумовлений недостатністю магнію надлишок катехоламінів потенціює вазоконстрикторну реактивність, що призводить до підвищення артеріального тиску. Водночас важливо зазначити, що стрес

Крім того, доведено роль магнію у патогенезі цілої низки захворювань нервової системи, зокрема мігрені, хвороби Альцгеймера, депресивного розладу, синдрому гіперактивності, дефіциту уваги тощо.

Можливості застосування пероральних препаратів магнію в лікуванні психоневрологічної патології

Синдром хронічної втоми. Через те, що магній задіяний у процесах вироблення, зберігання і споживання енергії в організмі людини, зокрема у синтезі АТФ, не дивно, що у разі його хронічного дефіциту спостерігається підвищена втомлюваність і занепад сил. Недостатність магнію перешкоджає повноцінному функціонуванню мітохондрій і сприяє переключенню метаболізму на менш ефективний анаеробний шлях. Це, у свою чергу, призводить до патологічного збільшення рівня молочної кислоти навіть після невеликого фізичного напруження, що клінічно проявляється втомою, слабкістю, болем і м'язовими спазмами.

Існують докази того, що недостатність магнію є одним з механізмів розвитку так званого синдрому хронічної втоми – поширеної патології з багатофакторним патогенезом, за якої пацієнти скаржаться на підвищений втомлюваність, біль у суглобах і м'язах, головний біль, порушення пам'яті, труднощі з концентрацією уваги та депресію за відсутності іншої соматичної патології, яка могла б пояснити такі симптоми. Зокрема, в ході дослідження I.M. Cox і співавт. (1991), результати якого надруковані в авторитетному журналі Lancet, було показано зниження концентрації магнію в еритроцитах пацієнтів із хронічною втомою порівняно з контрольними зразками. В ході рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, яке провели ці ж автори, призначення хворим із синдромом хронічної втоми препаратів магнію сприяло підвищенню працездатності, поліпшенню емоційного стану, зменшенню вираженості більових відчуттів та інсомнії.

Крім магнію такого ефекту при синдромі хронічної втоми не мали жодні вітаміни чи мінерали. Так, автори систематичного огляду, присвяченого оцінці засобів комплементарної та альтернативної медицини у лікуванні синдрому хронічної втоми (T. Alraek et al., 2011), підsumовують, що більшість харчових добавок, за винятком НАД і магнію, не довели своєї ефективності.

Стрес, вегетативна дисфункція, по-рушення сну. Одна з найважливіших функцій магнію полягає в тому, що він є природним антистресовим фактором, гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі та зменшує чутливість організму до зовнішніх стресорів. У свою чергу, дефіцит магнію знижує стійкість організму до стресів. Зокрема, зумовлений недостатністю магнію надлишок катехоламінів потенціює вазоконстрикторну реактивність, що призводить до підвищення артеріального тиску. Водночас важливо зазначити, що стрес



М.М. Орос

і дефіцит магнію – взаємозалежні. Викид адреналіну й норадреналіну при стресі посилює виведення магнію з клітин, однаково підвищуючи його концентрацію в сечі. Таким чином, утворюється «хибне коло» дефіциту магнію, яке призводить до низької стресостійкості.

З огляду на те, що магній є стресопротекторним і нейроседативним елементом, він може бути ефективний при психічному та фізичному стресі, інсомнії і вегетативних порушеннях, насамперед гіпопатікотонії.

A.A. Кириченко з колегами (2005) вивчали вплив препарату Магнерот на динаміку кардіалгії та психовегетативний статус у жінок у постменопаузі й з'ясували, що після тримісячного лікування значно покращилося самопочуття пацієнток, знизились реактивна та особистісна тривожність, депресія, виразність вегетативної дисфункциї ($p<0,01$).

I.A. Вікторова і співавт. (2004) досліджували 950 дітей і підлітків, у яких спостерігалися дефіцит магнію та клінічні прояви вегетативної дисфункциї і дисплазії сполучної тканини. У групі підлітків ($n=40$, середній вік $15,1 \pm 0,9$ року) дослідження виконували до і після лікування препаратом Магнерот у дозі 2 таблетки 3 рази на добу протягом тижня, далі по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 4 тижнів. Після лікування препаратом Магнерот протягом 5 тижнів було зафіксовано нормалізацію вегетативного дисбалансу, психоемоційного статусу, суб'єктивне поліпшення самопочуття і підвищення працездатності.

У метааналізі 19 рандомізованих досліджень застосування магнію оротату в кардіології (сумарно 1190 пацієнтів) серед інших позитивних ефектів препаратору Магнерот було відмічено достовірне зменшення синдрому вегетативної дистонії (OP 0,08; 95% DI 0,04-0,14; $p<0,001$), головного болю вранці (OP 0,16; 95% DI 0,09-0,29; $p<0,001$), запаморочення (OP 0,28; 95% DI 0,15-0,50; $p<0,001$).

Магній як природний NMDA-антагоніст і ГАМК-агоніст, а також стимулятор синтезу мелатоніну відіграє ключову роль у регуляції сну. В ході подвійного рандомізованого дослідження, яке провели B. Abbasi і співавт. (2012) за участю 46 літніх пацієнтів, пероральний прийом магнію протягом 8 тижнів сприяв статистично значущому підвищенню рівня мелатоніну ($p=0,007$), збільшенню тривалості ($p=0,002$) та ефективності сну ($p=0,03$), зменшенню труднощів із засинанням ($p=0,02$). У дослідженні M. Horngak і співавт. (1998) встановлено, що 4-6-тижневий пероральний прийом магнію значно покращив сон в осіб із синдромом неспокійних ніг.

Судоми в літкових м'язах (крампі). Одними із найбільш частих показань для призначення препаратів магнію в реальній клінічній практиці є періодичні судоми в літкових м'язах (крампі). Цей синдром досить часто непокоїть вагітних та пацієнтів, що застосовують діуретики, тобто в тих ситуаціях, коли існує висока ймовірність розвитку дефіциту магнію. Також він нерідко непокоїть пацієнтів із дисметаболічними нейропатіями. Як згадувалося вище, магній є фізіологічним антагоністом кальцію, тому дисбаланс кальцієво-магнієвого співвідношення у бік переважання кальцію супроводжується підвищеною збудливістю м'язів. Застосування магнію може виявитися ефективним у лікуванні цього синдрому. Так, у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, яке проводили С. Supakatisant і V. Phupong (2015), 4-тижневий пероральний прийом магнію у вагітних жінок із судомами ніг мінімум двічі на тиждень сприяв значному зменшенню кількості таких епізодів. Зниження частоти судом приналежні на 50% зафіксовано у 86% жінок у групі магнію порівняно із 60,5% у групі плацебо ($p=0,007$). Зменшення інтенсивності судом не менш ніж на 50% спостерігалося у 69,8 і 48,8% жінок відповідно ($p=0,048$).

Згідно з даними метааналізу Р. Sebo і співавт. (2014), в ході якого вивчали ефективність терапії судом літкових м'язів у вагітних за допомогою препаратів магнію, частота крампів у групі магнію знизилася на 0,8 епізода на тиждень порівняно з плацебо. Під час дослідження, яке проводили вітчизняні вчені О.В. Новіков і співавт. (2009), використання перорального препарату магнію Магнерот забезпечило зменшення скарг на судомні хворобливі відчуття в літкових м'язах у 23 із 25 досліджуваних.

Мігрень. Вважається, що нестача магнію є важливим компонентом патогенезу мігрені. Дефіцит магнію призводить до виникнення одразу кількох процесів, які стосуються розвитку мігрені, серед яких: порушення електричної активності нейронів, поширювана коркова депресія, підвищена агрегація тромбоцитів, посилене вивільнення серотоніну, що, у свою чергу, призводить до судинозвужувального ефекту, та речовини Р, що демонструє прозапальний ефект, зниження вивільнення простацикліну, для якого характерна судинорозширювальна дія. Зокрема, у низці робіт було виявлено зниження рівня магнію у крові, цереброспінальній рідині та структурах головного мозку в осіб, що страждають на мігрень (G. Allai et al., 1992; R. Amadan et al., 1989; C. Sun-Edelstein i A. Mauskop, 2009). З огляду на вищенаведене було висунуто припущення, що нормалізація рівня магнію у головному мозку здатна забезпечити терапевтичний ефект при мігрені. Цю гіпотезу підтверджують результати кількох досліджень, під час яких було встановлено, що магній може бути корисною ад'ювантною терапією мігрені (ін'єкційні форми) та ефективним засобом її профілактики (пероральні препарати).

Одне з перших досліджень, під час якого було доведено профілактичну ефективність пероральних препаратів магнію при мігрені, провели F. Facchinetti і співавт. (1991). У подвійному сліпому плацебо-контрольованому досліженні взяли участь 20 жінок із менструальною мігренною, половина з яких отримували пероральний препарат магнію протягом двох менструальних циклів щодня з 15-го дня циклу до першого дня менструації. Таке лікування забезпечило суттєве скорочення кількості днів із головним болем і зменшення загального індексу болю, а також тяжкість передменструального синдрому. Ще одне подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження було виконане A. Peikert і співавт. (1996) за участю 81 пацієнта у віці 18–65 років з мігренною і середньою частотою атак 3,6 на місяць. Застосування

перорального препарату магнію протягом 12 тижнів забезпечило зниження частоти нападів на 41,6% від вихідного рівня порівняно з 15,8% у групі плацебо ($p<0,05$). Кількість днів із мігреню і застосуванням препаратів для симптоматичного лікування мігрені також значно скоротилися в групі магнію.

В останні роки дослідження зосереджені на вивченні впливу препаратів магнію не тільки на частоту нападів, а й більш об'єктивній критерії. Е. Koseoglu і співавт. (2008) для вивчення профілактичних ефектів пе-рорального препарату магнію у пацієнтів з мігреню без аури додатково до клініч-ної оцінки визначали візуальні викликані потенціали і виконували однофотонну емісійну комп'ютерну томографію мозку (ОФЕКТ). В ході цього рандомізованого по-двійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження було встановлено, що застосування перорального препарату магнію привело до значного зниження не тільки частоти й тяжкості нападів мігрені, а й амплітуди компонента Р1 візуально викликаних потенціалів. У свою чергу, ОФЕКТ показала, що кірковий кровотік значно покращувався після лікування магнієм на відміну від плацебо. Автори дійшли висновку, що магній здатний впливати як на нейрогенні, так і на судинні механізми мігрені і є ефективним методом її профілактики.

Епілепсія. Давно відомо про роль магнію в патогенезі епілепсії та судомних станів. Гіпомагніємія викликає гіперзбудливість нейронів, отже, має прямий стосунок до судомної та епілептичної активності. О.О. Oladipo і співавт. (2007) виявили статистично значуще зниження вмісту магнію в сироватці крові у дітей з епілепсією порівняно з дітьми контрольної групи ($p<0,0001$).

Парентеральні препарати магнію доволі давно застосовують для лікування епілептичних нападів. Водночас деякі автори, зокрема A.W. Yuen і J.W. Sander (2012), вважають, що профілактична терапія пероральними препаратами магнію здатна знижувати частоту нападів у пацієнтів, які страждають на епілепсію.

Такого ж висновку дійшли Р.А. Abdelmalik i його колеги (2012), адже в їхньому дослідженні пероральне застосування магнію було пов'язане зі значним зниженням кількості нападів – із близько 15 нападів на місяць до 8 через 6-12 міс терапії ($p=0,004$). У двох пацієнтів узагалі вдалося досягти багатомісячної ремісії.

Деменція та хвороба Альцгеймера. Прокогнітивні властивості магнію спонукають до вивчення його ролі у патогенезі деменції та можливостей його застосування для корекції когнітивної дисфункції.

Так, М. Barbagallo та ін. (2010) встановили, що концентрація іонізованого магнію значно нижча в осіб із хворобою Альцгеймера порівняно з особами того ж віку без деменції. Схожі дані були нещодавно представлені і в систематичному огляді N. Veropese і співавт. (2016).

У свою чергу, M. Ozawa і співавт. (2012) з'ясували, що дієта з високим вмістом калію, кальцію і магнію значно знижує ризик розвитку деменції.

Багатообіцяючими є дані експериментальних робіт, під час яких встановлено, що застосування магнію запобігає втраті синапсів та когнітивному дефіциту на моделі хвороби Альцгеймера (W. Li et al., 2014; Z.P. Xu et al., 2014).

А S. Ozturk i A.E. Cillier (2006) дійшли висновку, що застосування магнію

з мемантином покращує результати лікування деменції.

Депресія. Механізм антидепресивної дії магнію до кінця ще незрозумілий, проте припускають, що він реалізується насамперед за рахунок модуляції активності NMDA- та ГАМК-рецепторів. Також вірогідно, що певну роль відіграє вплив цього макроелемента на серотонінергічну, дофамінергічну, норадренергічну системи, доступ кортикостероїдів у мозок через модуляцію активності Р-глікопротеїну стимуліацією Na^+/K^+ -АТФази.

У нещодавно опублікованому фінському дослідженні Т. Yагу і співавт. (2016), що тривало понад 20 років, було встановлено, що достатнє споживання магнію чоловіками

статистично значуще знижує ризик госпіталізації з приводу епізоду уніполярної депресії порівняно з тими, хто має дефіцит магнію (OR 0,49; ДІ 0,25-0,95; p=0,035). Чіткий зв'язок між депресією та нестачею магнію продемонстрували й інші автори, зокрема E.K. Tarleton з колегами (2015), які встановили, що з урахуванням всіх інших факторів, які можуть впливати на ризик розвитку депресії, дуже низьке споживання магнію є достовірним депресії незалежним фактором ризику (OR 1,16; 95% ДІ 1,06-1,30).

Що стосується споживання магнію при депресії, то G.A. Eby з колегами (2006) продемонстрували ефективність перорального магнію у пацієнтів із післяпологовою де-

У рандомізованому дослідженні L. Bargagian-Rodriguez i співавт. (2008) 12-тижневий пероральний прийом магнію літніми пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу, де пресію та гіпомагніємію продемонстрували такий самий ефект, як трициклічний антидепресант іміпрамін у дозі 50 мг/добу.

Синдром гіперактивності та дефіциту уваги. Вже кілька разів згадувалося, що магній модулює активність NMDA-рецепторів та цілої низки нейротрансмітерів. Ця властивість зумовлює його потенціал-

у лікуванні ще однієї патології – синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ). Результати кількох досліджень продемонстрували, що рівень магнію у дітей із СДУГ суттєво знижений, а систематичний огляд A. Ghazizadeh (2013) вказує на потенційну ефективність включення магнію в комплексну схему лікування СДУГ.

**Магнером: сила та безпека
магнієвої солі оротової кислоти**

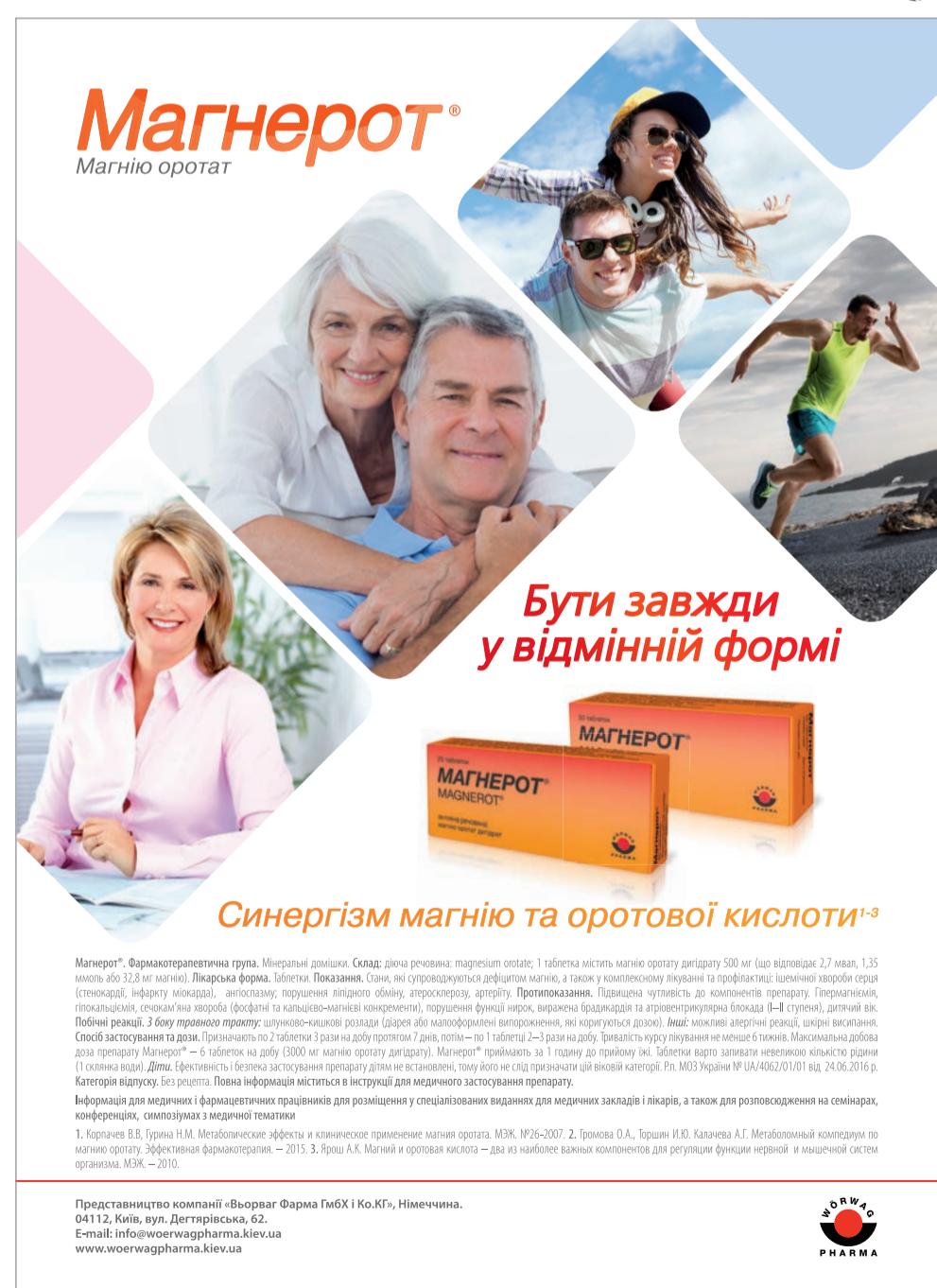
Слід зазначити, що дуже важливим є те, у вигляді якої солі застосовувати магній у клінічній практиці. Серед пероральних препаратів особливої уваги заслуговує Магнерот (Вьюрг Фарма, Німеччина) – магнієва сіль оротової кислоти, що має кілька суттєвих переваг.

По-перше, відомо, що іони різних мінералів демонструють значно вищу біодоступність у вигляді солей оротової кислоти, і магній не є виключенням.

По-друге, оротова кислота, яку іще називають вітаміном B_{13} , має власну метаболічну (анаболічну) активність, бере участь у таких процесах, як метаболізм глюкози, підтримка резервів АТФ, синтез піримідинів, створення резервів карнозину в скелетних м'язах та міокарді тощо. Крім того, оротова кислота добре відома як ноотропний засіб.

По-третє, магнію оротат, на відміну від інших його солей, має мінімальні побічні ефекти. Магнієва сіль оротової кислоти – слаборозчинна у воді, тому практично не чинить послаблювальної дії під час перорального прийому. Як зазначалось вище, саме діарея стала на заваді успішному використанню сульфату магнію у клінічних дослідженнях.

І нарешті, Магнерот – препарат відомого європейського виробника, що гарантує його стабільну якість. Магнерот використовують у клінічній практиці вже кілька десятиліть, що дозволило накопичити солідну доказову базу його ефективності та безпеки.



Искусство терапии болевых синдромов

По материалам Второго Восточно-Европейского конгресса по боли, г. Одесса, 1-3 июня 2016 года

В начале лета в г. Одессе проходил международный медицинский конгресс под эгидой Украинской ассоциации по изучению боли, в котором приняли участие известные ученые с мировым именем. Помимо ведущих отечественных специалистов в области изучения боли в рамках данного мероприятия выступили ученые из Великобритании, Австрии, Германии, Израиля. Столь пристальное внимание терапии болевых синдромов уделяется отнюдь не случайно, поскольку их распространенность неуклонно растет. С некоторыми интересными докладами второго Восточно-Европейского конгресса по боли предлагаем ознакомиться нашим читателям.

Президент Украинской ассоциации по изучению боли, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и семейной медицины ГУ «Луганский государственный медицинский университет» Игорь Владимирович Романенко рассказал о центральных и периферических механизмах боли в нижней части спины.



В начале своего доклада лектор акцентировал внимание на отсутствии прямой корреляции между органическими изменениями в позвоночнике и болями в спине. Об этом свидетельствует высокая частота выявляемости дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике (приблизительно у 60% лиц старше 60 лет) без жалоб на боли в спине. У 40% лиц независимо от возраста, по данным компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и миелографии, встречаются асимптомные грыжи дисков.

По этиологическому принципу причины боли в нижней части спины можно разделить на вертеброгенные (грыжа диска, спондилез, остеофиты, изменения в межпозвонковых суставах, переломы позвонков, болезнь Бехтерева и др.) и невертеброгенные (миофасциальный болевой синдром, психогенные боли, отраженные боли при заболеваниях внутренних органов, метастатические опухоли, сирингомиelia и др.). В большинстве случаев (до 85%) боли в спине являются неспецифическими. И только в 7% случаев боль связана с поражением корешка (грыжа диска, спондилез, стеноз канала) и в 8% – обусловлена специфической патологией (рак, инфекция, перелом и др.).

К факторам, настораживающим в отношении специфической патологии (так называемые красные флаги), относят усиление боли ночью, лихорадку и необъяснимую потерю веса, возраст младше 20 или старше 50 лет,

недавнюю травму, онкологический процесс в анамнезе, тазовые нарушения, прогрессирующий неврологический дефицит.

Алгоритм поиска специфической причины боли в спине должен включать сбор анамнеза, общий осмотр пациента, неврологический осмотр, лабораторную диагностику, методы визуализации (МРТ, КТ), нейрофизиологическое исследование, соматическое исследование (УЗИ).

Если специфическая причина боли в спине не была найдена, необходимо исключить состояния, связанные с поражением задних корешков спинного мозга. Так, для пояснично-крестцовой радикулопатии характерны корешковые боли (прострелы, иррадиация по ходу нерва, жжение); усиление боли при наклонах, натуживании, кашле; чувствительные нарушения в дерматоме (парестезии, дизестезии, гипестезии); снижение коленного и ахиллова рефлексов, симптом Ласега.

Если не подтвержден диагноз корешковой боли, скорее всего, боль в спине является неспецифической, что составляет около 85% всех болей в нижней части спины. Она может быть обусловлена мышечно-тоническим или миофасциальным болевыми синдромами, артропатией (фасеточный сустав, подвздошно-крестцовое сочленение).

Для диагностики миофасциального болевого синдрома используют международные критерии (Дж. Тревелл и Д. Симmons, 1989). Выделяют пять больших критериев:

- жалобы на локальную или регионарную боль;
 - ограничение объема движений;
 - пальпируемый «тугой» тяж в пораженной мышце;
 - участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа (триггерная точка);
 - характерный для пораженной мышцы паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств;
- и три малых критерия:
- воспроизведимость боли при стимуляции триггерных точек;
 - характерный для пораженной мышцы паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств;
 - воспроизведимость боли при стимуляции триггерных точек;

• локальное вздрагивание при пальпации триггерной точки пораженной мышцы или инъекции в триггерную точку (симптом «прыжка»);

- уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы.

При этом для постановки диагноза миофасциальной боли необходимо наличие всех пяти главных критериев и одног или более дополнительных.

При фасеточной артропатии боль является локальной (иногда может иррадиировать в паховую область по задней и наружной поверхности бедра). Боль усиливается при экстензии, ротации с локализованной болезненностью в проекции дугоотростчатого сустава. Применение блокад с местными анестетиками в проекции сустава обеспечивает положительный эффект.

Дисфункция подвздошно-крестцового сочленения встречается у половины пациентов с жалобами на боль в нижней части спины. Боль обычно интенсивнее в первой половине дня и уменьшается к вечеру и после ходьбы. Диагностические блокады с местными анестетиками обеспечивают положительный эффект.

При анализе болевого синдрома следует обстоятельно проанализировать и уделять особое внимание интенсивности боли, ее локализации и иррадиации, времени возникновения (в период сна или бодрствования), ее связи с положением тела. Важное значение имеет уточнение характера боли: острыя, стреляющая, рвущая (характерна для радикулярного синдрома), глубокая, ноющая, тупая, разлитая (мышечная), жжение, аллодиния, гипералгезия (невропатическая боль). Следует также обращать внимание на жалобы общего характера (температура, общая слабость, изменения в эмоциональной сфере, нарушения сна, аппетита, снижение веса).

При осмотре пациента необходимо обратить внимание на конститцию, походку, особенности осанки, асимметрии тела, аномалии развития, выраженная физиологических изгибов позвоночника, наличие анталгического сколиоза, половую специфику и особенности гормонального статуса. У женщин необходимо выяснить, имеет ли место менструальный синдром, сопровождается ли болями овуляции, наблюдались ли боли в период менструации, беременности, родов. Если боли впервые появляются в период климакса, необходимо исключить возрастной, гормонально обусловленный остеопороз.

В результате должна быть сформулирована полная клинико-патологическая концепция всех составляющих болевого синдрома: источника и характера боли, патофизиологических компонентов, когнитивных, эмоциональных и поведенческих расстройств, основного заболевания, которое является основной причиной боли.

О фармакологических аспектах профилактики хронизации ноцицептивной боли рассказал ведущий научный сотрудник ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Андрей Евгеньевич Дубенко.

Докладчик отметил, что хроническая боль определяется не только ее продолжительностью (более 3 мес) или ее наличием после завершения процесса заживления. Главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения.

К факторам риска хронизации боли относятся пол, генотип, влияние окружающей среды, серьезные стрессы в критические моменты жизни, личностные особенности, тревожность, депрессии, пессимизм, невротизация, склонность к различным видам зависимости. Особое значение в процессе хронизации боли имеют тревога и депрессия. Это объясняется тем, что болевой импульс идет не только в соматосенсорную кору, но и в отделы лимбической системы, отвечающие за формирование эмоций.

Противодействует формированию хронической боли антиноцицептивная система, которая представлена на разных уровнях нервной системы. В дорсальном роге спинного мозга ноцицепция регулируется местными ингибирующими вставочными нейронами и нисходящими ингибирующими воздействиями ствола мозга. Основными нейромедиаторами многих ингибирующих вставочных нейронов являются гамма-амино-масляная кислота или глицин, которые угнетают возбуждение ноцицептивных нейронов дорсального рога как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровнях.

Другие вставочные нейроны содержат один из эндорфиновых пептидов: энкефалин или динорфин. Эти медиаторы увеличивают поток ионов калия, вызывая тем самым гиперполяризацию нейронов. В некоторых случаях ограничение потока кальция приводит к пресинаптическому блокированию высвобождения нейромедиаторов из первичных афферентных волокон.

В основных нисходящих ингибирующих механизмах участвуют серотонин и норадреналин. Благодаря разнообразию ингибирующих нейромедиаторных механизмов интратекальное введение различных веществ (например, наркотических аналгетиков, клонидина) вызывает выраженное антиноцицептивное действие.

Важная роль в формировании и эволюции боли принадлежит NMDA-рецепторам, которые активируются глутаматом. В норме NMDA-рецепторы блокированы ионами магния. При деполяризации нейронов под воздействием глутамата магний блок устраняется и глутамат беспрепятственно влияет на NMDA-рецепторы. В результате в постсинаптический нейрон начинает



поступать кальций, который, в свою очередь, активирует различные системы вторичной передачи и вызывает стойкие биохимические и молекулярные изменения в данных нейронах. Это приводит к физиологическим нарушениям в виде гипервозбудимости нейронов дорсального рога, проявляющейся расширением рецепторных полей ноцицептивных нейронов, снижением порога чувствительности и возможным спонтанным возбуждением нейронов.

Описанные выше нейромедиаторные механизмы обосновывают назначение многих групп лекарственных средств с целью как терапии, так и профилактики хронической боли. Это противоэпилептические препараты, влияющие на ионные каналы; ГАМК-ergicические препараты с седативным действием; аналгетики, селективно открывающие нейрональные калиевые каналы; магнийсодержащие препараты, способные проникать через гематоэнцефалический барьер; препараты глицина; активаторы серотонинергической и норадренергической передачи; антидепрессанты.

Арсенал препаратов для лечения болевых синдромов огромен, однако выбрать определенную схему терапии бывает достаточно сложно. В случае безуспешного купирования ноцицептивной боли следует прежде всего оценить адекватность терапии основного заболевания, вызвавшего боль или начало процесса хронизации. Кроме этого, необходимо определиться с видом хронизации: психогенная, центральная нейропатическая либо периферическая нейропатическая.

В случае психогенной боли рекомендовано назначать антидепрессанты, транквилизаторы и анксиолитики, ГАМК-ergicические препараты с седативным действием. При центральной нейропатической боли эффективны противоэпилептические препараты, содержащие магний, со способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер, ГАМК-ergicические препараты с седативным действием. При периферической нейропатической боли показаны противоэпилептические препараты, метаболическая терапия (витамины группы В, L-карнитин) и сосудистая терапия (антиоксиданты, антиагреганты, вазоактивные препараты и др.).

В заключение своего доклада профессор А.Е. Дубенко подчеркнул, что при лечении любых болевых синдромов неонкологической природы необходимо учитывать возможность хронизации боли и понимать наиболее вероятные механизмы ее развития. Основным способом профилактики хронизации считается адекватное и своевременное лечение ноцицептивной боли. Если этого достичь не удалось, острыя боль переходит в хроническую.

В большинстве клинических случаев отмечается сочетание нейрогенных и психогенных механизмов хронизации

боли, что требует назначения нескольких препаратов с различными механизмами действия. Указывается, что рациональная полипрагмазия на начальных этапах хронизации боли приводит к значительному снижению последующей медикаментозной терапии.

Среди противоэпилептических препаратов в профилактике хронизации боли и развитии центральной сензитизации хорошо себя зарекомендовал габапентин.

Доктор Michael Schenk из Центра терапии боли и паллиативной медицины (г. Берлин, Германия) рассказал о практических аспектах мультимодального лечения боли.



Докладчик напомнил, что хроническая боль – это постоянная или повторяющаяся ся боль длительноностью 6 и более месяцев, сохраняющаяся даже после заживления повреждения. Эта боль представляет собой самостоятельное заболевание, которое плохо поддается стандартным методам лечения. Хроническая боль является не таким уж редким явлением, а ее распространенность в последние годы неуклонно растет. Например, по последним данным, в Германии хронической болью страдает около 17% населения страны, что в абсолютных числах превышает 14 млн пациентов. Из них 30% имеют сильные болевые ощущения, а 5% нуждаются в интенсивном мультимодальном лечении.

При этом аналгетическая медикаментозная терапия далеко не всегда позволяет достичь желаемого эффекта. Это связано с многогранностью воздействия длительной боли на организм. Помимо неприятных ощущений хроническая боль часто приводит к развитию вегетативных нарушений, депрессии, существенному снижению качества жизни.

Анализируя успешность или недостаточную эффективность традиционного лечения болей в спине, Waddell предложил альтернативную модель заболевания, построенную на биopsическом принципе. У пациента с болью в спине развивается страх болевых ощущений при движениях (кинезиофобия), а стремление избегать «неправильных движений» способно существенно ограничивать его функциональные возможности. Очень часто, когда наблюдаются отличия между ожидаемыми и испытываемыми пациентом ощущениями, у него развивается стрессовая реакция, что, в свою очередь, увеличивает риск хронизации болевого синдрома.

Таким образом, терапевтические мероприятия при хронической боли должны быть направлены не только на купирование болевого синдрома. В настоящее время активно внедряются

техники преодоления описываемых проблемных ситуаций. Это психологически обоснованные формы поведения и активных действий, способствующие преодолению боли, приспособленнию к возможностям в результате болевого синдрома социально-психологической дезадаптации, позволяющие изменить восприятие пациентом алгических феноменов.

По мнению докладчика, ухудшение качества жизни и работоспособности на фоне применения монотерапии являются показанием для назначения мультимодальной терапии. Работу с пациентом следует начинать с проведения психометрической диагностики, которая включает определение уровня хронизации процесса, алгометрию, определение качества жизни, уровня депрессии, тревоги, функциональных возможностей.

Выбор и коррекцию медикаментозной терапии проводят с учетом динамики выраженности болевых ощущений, переносимости, безопасности и доказанной эффективности назначаемых препаратов. Помимо медикаментозных средств мультимодальное лечение должно включать психотерапию, физиотерапию, релаксационную терапию, трудотерапию, сенсомоторные упражнения, арт-терапию и др. Именно такой комплексный подход позволит улучшить результаты и сократить сроки реабилитации пациентов.

О мультимодальном методе лечения болевых синдромов у участников АТО рассказал **заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и рефлексотерапии Киевского медицинского университета УАНМ, доктор медицинских наук, профессор Михаил Николаевич Матяш**.



На сегодняшний день стандартом обезболивания при травматических повреждениях считается мультимодальная аналгезия, которая подразумевает влияние на большинство звеньев об разования и проведения болевого импульса: на уровне ноцицепторов, проведения импульса, центральной нервной системы (ЦНС), антиноцицептивной системы. Например, на уровне ноцицепторов можно эффективно воздействовать с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), реализующих аналгетический эффект за счет подавления воспалительной реакции на периферии. Выполнение проводниковых блокад местными анестетиками дает возможность прервать проведение болевого импульса на уровне первого нейрона. На уровне задних рогов спинного мозга эффективны опиаты, кетамин, НПВП, трициклические антидепрессанты. На уровне опиатной антиноцицептивной системы наиболее эффективно работают опиаты, трициклические антидепрессанты, закись азота.

Применение мультимодальной аналгезии прежде всего обеспечивает усиление обезболивающего эффекта. Результаты проведенных исследований и метаанализов убедительно продемонстрировали, что мультимодальная аналгезия обеспечивает эффективное обезболивание при минимальных побочных эффектах, присущих назначению больших доз аналгетика в режиме монотерапии.

Кроме того, мультимодальная аналгезия позволяет уменьшить потребность в опиоидных аналгетиках, самостоятельное использование которых связано с высоким риском развития побочных эффектов. Известно, что применение опиоидов ассоциируется с риском длительной седации, гипотензии, психомоторного возбуждения, тошноты, рвоты, кожного

зуда, задержки мочи, запора, развития зависимости к препарату, аллергических реакций, реактивации герпетической инфекции, развития острой толерантности к опиоидам. При этом эффективная аналгетическая доза зачастую близка к той, которая вызывает депрессию дыхания.

На сегодняшний день клиницисты отдают предпочтение мультимодальным схемам аналгезии, ограничивающим использование опиатов. Как правило, используют НПВП в комбинации с внутривенным парацетамолом. Схемы обезболивания пациентов с боевыми травматическими повреждениями часто дополняются регионарной анестезией.

Огромную роль в расширении использования методов региональной анестезии сыграло появление современных местных анестетиков, а также одноразовых средств их доставки. В зависимости от клинической ситуации могут быть выбраны те или иные методы нейроаксиальной анестезии.

Нейроаксиальная анестезия (от лат. axis – ось) – общее название группы методов обезболивания, действующих непосредственно на спинной мозг и его корешки. Другие названия этой группы – «методы центральной блокады», «спинальные методы обезболивания» или «центральная сегментарная блокада».

Спинальная анестезия – блокада всех видов чувствительности, которая достигается введением местного анестетика в цереброспинальную жидкость, заполняющую субарахноидальное пространство (синонимы: спинномозговая, субарахноидальная, интракраниальная анестезия). Во всем мире повсеместное распространение получил термин «спинальная анестезия» и «спинномозговая анестезия».

Эпидуральная анестезия – блокада всех видов чувствительности, соматической и вегетативной (проприоцептивной, болевой, температурной и др.), которая достигается введением местного анестетика в эпидуральное пространство (синонимы периуральная, экстрадуральная анестезия). Другими компонентами блокады являются сегментарная миорелаксация и десимпатизация.

Важным моментом ведения пациентов, перенесших ампутацию конечности вследствие боевых повреждений, является профилактика и адекватная терапия фантомных болей. Для предотвращения последних еще на этапе проведения оперативного вмешательства рекомендуется в ствол пересекаемого нерва вводить новокаин. В дальнейшем такие пациенты должны получать коферменты, антиоксиданты, нуклеотиды. С целью лечения фантомных болей рекомендовано назначать малые нейролептики в комбинации с противотревожными препаратами. В крайнем случае допускается применение нейролептаналгезии (фентанил + дроперидол).

У большинства пациентов (около 80%), получивших боевые повреждения, в дальнейшем развивается посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), требующее соответствующей коррекции. Комплексное лечение ПТСР должно включать психотерапию, рефлексотерапию и медикаментозные средства.

Из всех существующих методик психотерапии (телесно-ориентированная терапия, психологический дебрифинг, эмоционально-когнитивная терапия, транзактный анализ, метод биологической обратной связи, арт-терапия) наиболее высокую эффективность при ПТСР обеспечивают телесно-ориентированная терапия и метод биологической обратной связи.

Медикаментозное лечение включает прием противотревожных препаратов в сочетании с атипичными нейролептиками или антидепрессантами.

Подготовил Виталий Лебедь

3V



Орбиты болевого синдрома и его менеджмент в Украине

По материалам Второго Восточно-Европейского конгресса по боли, г. Одесса, 1-3 июня 2016 года

Нет на свете большего наслаждения, чем почувствовать, что боль отступила.

Айзек Азимов

В начале лета этого года в г. Одессе прошел уникальный международный междисциплинарный форум, вся программа которого была посвящена одной проблеме – боли. Она столь многогранна и глобальна, что в каждом докладе и лекции участники Второго Восточно-Европейского конгресса по боли смогли услышать много новой и полезной информации по патогенезу, диагностике и лечению различных болевых синдромов. Значительный интерес у врачей вызвал сателлитный симпозиум «Орбиты болевого синдрома и его менеджмент в Украине», который состоялся при поддержке компании Dr. Reddy's и под модераторством ведущего специалиста по проблеме боли из Израиля доктора Дэниела Оведа. Предлагаем читателям ознакомиться с основными положениями докладов, прозвучавших в рамках данного симпозиума.



Секретарь Украинской ассоциации по изучению боли, сотрудник Украинского института боли Владимир Игоревич Романенко (Киев, Украина) начал свое выступление с напоминания об амбивалентном отношении человека

к боли. С одной стороны, прекрасно известно, что боль – это один из базовых защитных механизмов, обеспечивающих выживание и адаптацию живых организмов к изменяющимся условиям внешней среды. Боль не только информирует о тканевом повреждении, но и вызывает рефлекторные и поведенческие реакции, позволяющие свести повреждающее воздействие к минимуму. С другой стороны, боль представляет собой фактор, способный существенно нарушать жизнь человека, иногда превращая ее в сплошное мучение. Именно поэтому на протяжении практически всей своей истории человечество ищет эффективные методы борьбы с ней.

В последние годы к этим двум аспектам боли добавился еще один – социальный. Важно понимать, что влияние боли не ограничивается только человеком, который страдает от нее. Боль нарушает социальное функционирование человека, является частой причиной временной и постоянной утраты трудоспособности, требует значительных финансовых затрат.

Стоит обратить внимание и на масштаб проблемы:

- на протяжении жизни практически 100% людей испытывают хотя бы один эпизод боли, требующий приема аналгетика;
- боль является причиной более 2/3 обращений за неотложной помощью;
- более 50% госпитализированных пациентов жалуются на боль;
- примерно пятая часть взрослого населения страдает хроническими болевыми синдромами;
- в 2013 году затраты, связанные с болью, в США достигли 650 млрд долларов.

Поэтому боль должна восприниматься как проблема общества, а не отдельного человека.

И наконец, было показано, что не только боль определяет эмоциональное состояние и поведенческие реакции человека, но и что психологические и социальные факторы могут влиять на выраженность и устойчивость боли. Таким образом, на смену биомедицинской модели боли пришла биopsихосоциальная, и назрела необходимость пересмотра определения боли. Еще в 1994 году эксперты Международной ассоциации по изучению боли согласовали следующее значение термина «боль»: неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями тканей или описываемое в терминах такого повреждения. А в 2016 г. предложено уже несколько иное определение боли: неприятное ощущение, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей с чувственным, эмоциональным, когнитивным и социальным компонентом.

Возвращаясь к вопросу борьбы с болью, докладчик отметил, что далеко не всегда это

оказывается простой задачей, поскольку приходится балансировать между терапевтическими (купирование боли, улучшение функции) и побочными эффектами. В настоящее время очень важным считается вовлечение пациента в принятие решений, чтобы он мог сам взвесить все «за» и «против» и выбрать оптимальный для него вариант. Также стоит согласовать с больным реалистичные цели терапии до ее начала, что позволит избежать в будущем неудовлетворенности терапией.

Купировать боль можно как с помощью фармакотерапии, так и немедикаментозных методов, а чаще всего – их комбинации. Для фармакологического лечения боли предложен целый перечень препаратов: НПВП, ненаркотические аналгетики, опиаты, антидепрессанты, антиконвульсанты, миорелаксанты, антагонисты NMDA-рецепторов, местные анестетики. Выбор препарата определяется характером боли (острая или хроническая) и ее преобладающим компонентом – ноцицептивным, нейропатическим или дисфункциональным.

Для купирования острой боли могут применяться НПВП, парацетамол, опиоиды, а также миорелаксанты, если в основе болевого синдрома лежит мышечный спазм. И поскольку лечение острой боли обычно не превышает нескольких дней или 1-2 недель, на первый план выходят такие критерии выбора препарата, как скорость наступления и сила аналгетического эффекта.

Традиционно наиболее сильными по аналгетическому потенциалу считаются наркотические препараты, однако их широкое применение ограничено как частыми побочными эффектами, так и организационными трудностями. Докладчик отметил, что ситуация в нашей стране с регулированием использования опиатов такова, что широкое их применение реально возможно в основном только в условиях стационара. Среди проблем докладчик отметил неполноценное законодательство, которое делает выписку наркотических аналгетиков чрезмерно сложной, и отсутствие протоколов лечения боли, в которых было бы отведено четкое место для использования опиатов. Кроме того, у украинских пациентов практически нет доступа к альтернативным и более удобным лекарственным формам наркотических аналгетиков – пероральным, сублингвальным, трандермальным. С другой стороны, всегда следует помнить о высоком риске нежелательных явлений, ассоциированных с применением опиатов, и стремиться минимизировать их применение, используя мультимодальный подход.

Поскольку оструя боль чаще всего носит ноцицептивный характер и обусловлена местным воспалением вследствие травматического повреждения тканей, инфекции, ишемии и других факторов, ее лечение должно быть направлено в первую очередь на воспалительный каскад. С этой целью применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые успешно купируют воспаление и вызванную им боль. Кроме того, некоторые НПВП могут влиять на центральный механизм боли, усиливая аналгезию и предотвращая хронизацию боли.

НПВП – большой и разнообразный класс препаратов с разной аналгетической активностью и существенными отличиями в профилях безопасности. Как уже было отмечено, для купирования острой боли очень важны критериями являются скорость наступления и сила обезболивающего эффекта. Наиболее мощным среди НПВП аналгетиком на сегодня признан кеторолак (Кеторол®). В ряде исследований было показано, что кеторолак не уступает по эффективности морфину, превосходя его по профилю безопасности. Что же касается скорости наступления обезболивающего эффекта, то, к примеру, в исследовании А.Л. Верткина и соавт. (2006) уменьшение выраженности посттравматической боли, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале, через 20 минут после приема было значительно более выраженным в группе кеторолака по сравнению с препаратами сравнения – диклофенаком, метамизолом и лорноксикамом (рис.).

Наряду с быстрым и выраженным обезболивающим эффектом Кеторол® столь же безопасен, как и другие НПВП. Так, в масштабном европейском исследовании по изучению безопасности НПВП после хирургического вмешательства, включившем более 11 тыс. пациентов, частота любых осложнений, включая желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения в месте операции, была сопоставима с кетопрофеном и диклофенаком (J.B. Forrest et al., 2002).

Таким образом, кеторолак (Кеторол®) – самый мощный ненаркотический аналгетик, который в условиях ограниченной доступности опиатов в Украине позволяет эффективно решать проблему острой боли.

При применении Кеторола® по инструкции риск развития побочных эффектов минимален.



О проблеме нейропатической боли и современных путях ее решения участники конгресса смогли узнать из доклада доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии Харьковского национального медицинского университета Елены Леонидовны Товазжнянской.

В начале своего выступления докладчик напомнила о том, что с точки зрения патофизиологии болевые синдромы принято разделять на ноцицептивные, нейропатические и смешанные. Ноцицептивная боль возникает при раздражении ноцицепторов и сохранении целостности нервной системы. Чаще всего она бывает острой, но может быть и хронической, например, при патологии суставов. В свою очередь, в основе нейропатической боли лежит повреждение или дисфункция нервной системы. Она, как правило, носит хронический характер, но может быть и острой (острые невриты и невралгии). Нейропатическая боль не играет никакой защитной роли и только причиняет страдание пациенту, в связи с чем рассматривается не как симптом, а как самостоятельная болезнь.

Что касается патогенеза нейропатической боли, то она может быть результатом как непосредственного повреждения нервной системы, так и хронизации ноцицептивной боли. Среди основных механизмов хронизации боли докладчик выделила периферическую сенсилизацию (чрезмерное повышение чувствительности ноцицепторов к воздействию повреждающих стимулов), центральную сенсилизацию (повышенная возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга и таламуса) и нарушение исходящего контроля (снижение активности антиноцицептивных систем – серотонинергической, норадренергической, опиоидной). Предполагают к хронизации боли такие факторы, как генетическая предрасположенность, психологические особенности личности, наличие тревожного или депрессивного расстройства, нарушения сна и др. В частности, психоэмоциональные нарушения и нарушение сна оказывают выраженное негативное влияние на функционирование антиноцицептивных систем. Очень важным фактором риска хронизации боли является неэффективное лечение острой боли.

Терапия нейропатической боли отличается от купирования ноцицептивной боли и проводится с помощью антиконвульсантов (прегабалин, габапентин, карбамазепин), антидепрессантов (дулоксетин, амитриптилин) и местных средств (капсаицин, лидокаин). Что касается профилактики хронизации боли, то своевременное и адекватное купирование острой боли с помощью НПВП позволяют предупредить или устраниć периферическую сенсилизацию и снизить риск формирования хронического болевого синдрома.

Однако профессор Е.Л. Товажнянская признала, что часто лечение и профилактика нейропатической боли оказываются достаточно непростыми задачами, что определяет необходимость применения адьювантных средств. Так, по мнению докладчика, повысить эффективность лечения острой и хронических нейропатических болей позволяет применение комплексов витаминов группы В. Заслуженно получившие название нейротропных эти витамины воздействуют сразу на несколько механизмов патогенеза нейропатической боли: улучшают метаболические процессы и энергетический обмен в нейронах и нервных волокнах, тормозят ноцицептивную активность в нейронах задних рогов и таламуса, усиливают активность

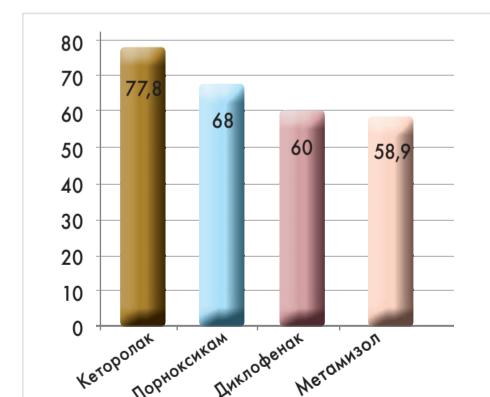


Рис. Уменьшение выраженности посттравматической боли, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале, через 20 минут после приема препаратов (А.Л. Верткин и соавт., 2006)

Продолжение на стр. 24.

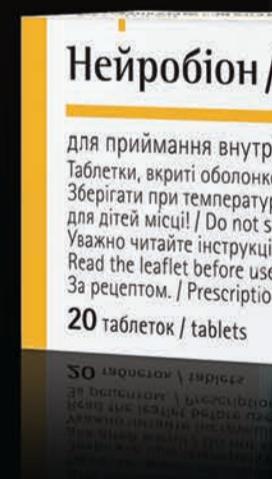
СВІТОВИЙ ЛІДЕР серед комплексів вітамінів групи В*



Оригінальний
препарат
з 1962 року**



Витяг з інструкції для медичного застосування препарату Нейробіон® в формі розчину для ін'єкцій



Реєстр. посв. в Україні № UA/5409/02/01

Neurobion®

Вітамінін В₁ + В₆ + В₁₂ / Vitamins B₁ + B₆ + B₁₂

Розчин для ін'єкцій / Solution for injection.

1 ампула (3 мл) містить тіаміну гідрохлориду (вітамін В₁) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін В₆) 200 мг, ціанокобаламіну (вітамін В₁₂) 1 мг; Допоміжні речовини: натрію гідроксиду розчин 1 М, каплю ціанід, вода для ін'єкцій.

1 ampoule (3 ml) contains 100 mg thiamine hydrochloride (Vit. B₁); 200 mg pyridoxine hydrochloride (Vit. B₆); 1 mg cyanocobalamin (Vit. B₁₂); Excipients: sodium hydroxide solution 1 M, potassium cyanide, water for injection.

3 ампули по 3 мл



Витяг з інструкції для медичного застосування препарату Нейробіон® в формі таблеток

Склад:
Одна таблетка містить тіаміну дисульфіду (вітамін В₁) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін В₆) 200 мг, ціанокобаламіну (вітамін В₁₂) 1 мг

Фармакотерапевтична група: Препарати вітаміну В₁ в комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. Код ATC A 11D B.

Показання:
Лікування невритів і невралгій, таких як:
- невралгія трійчастого нерва;
- міжреберна невралгія;
- ішіас;
- поперековий синдром (люмбаго);
- плексит (шиїного та плечового сплетень);
- корінцеві неврити внаслідок дегенеративних захворювань хребта;
- прозолплегія (уроження лицьового нерва).

Спосіб застосування та дози:
у тяжких (гострих) випадках: по 1 ампулі на добу до зняття гострих симптомів. Після поспльнення симптомів або у випадках помірної тяжкості: по 1 ампулі 1-3 рази на тиждень.

Фармакологічні властивості:
фармакодинаміка. Препарат містить комбінацію нейтропротичних активних речовин комплексу вітамінів В, що мають особливе значення як коензими в проміжному метаболізмі, що перебігає в центральній і периферичній нервовій системі.

Терапевтичне застосування цих вітамінів при різних захворюваннях нервової системи спрямовано на те, щоб, з одного боку, компенсувати одночасно існуючу недостатність і, з іншого боку, аби стимулювати природні механізми відновлення.

Вітаміни В₁, В₆ і В₁₂ володіють дуже низькою токсичністю і не мають потенційного ризику для людини.

Протипоказання:
гіперчувствливість до компонентів препарату.

Вітамін В₁ протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях.

Вітамін В₆ протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку).

Вітамін В₁₂ протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії

Побічні реакції:
доготривала застосування (понад 6-12 місяців) у дозах більше ніж 50 мг вітаміну В₆ щоденно може привести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нездужання, запаморочення, головного болю.

Шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, бл涓ання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. Дуже рідко: реакції гіперчувствливості, підвищена пігмент, тахікардія, анафлактичний шок, анафлаксія, шкірні реакції, у тому числі свербіж, крапив'янка

Категорія відпуску: за рецептром.

Упаковка: по 3 мл в ампулі.

По 3 ампули у картонній коробці

Нейробіон® (розчин для ін'єкцій):

PC № UA/5409/02/01.

Затверджено наказом МОЗУ №596 від 16.09.2011 р. Зміни внесені наказом МОЗУ №468 від 27.07.2015

Зміни внесені наказом МОЗУ №596 від 16.09.2011 р.

Зміни внесені наказом МОЗУ №468 від 27.07.2015

*За обсягами продажу в упаковках та свро, за даними компанії IMS Health, MIDAS Global Database за період з 09.2013 до 09. 2014 р.

**Доступно за веб-адресою, 10.2015: <http://www.merck-consumer-health.com/en/brands/Neurobion/Neurobion.html>

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді's Лабораторіз», Столичне Шосе, 103, офіс 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +38 044 492 31 73. Інформація про лікарські засоби, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкцій з медичного застосування.

Орбиты болевого синдрома и его менеджмент в Украине

Продолжение. Начало на стр. 22.

серотонинергической и норадренергической антиноцицептивных систем.

Способность витаминов группы В потенцировать эффект других обезболивающих препаратов в лечении острой и хронической боли показана в ряде экспериментальных и клинических исследований.

Так, в экспериментальной работе С.М. Kopruszinski и соавт. (2015) комплекс витаминов группы В показал способность уменьшать тепловую гипералгезию, ассоциированную с тригеминальной нейропатической болью, и синергетический эффект с карбамазепином, который самостоятельно не оказывал выраженного влияния на гипералгезию.

J.J. Beltran-Montoya и соавт. оценили эффективность добавления комплекса витаминов группы В к кеторолаку для купирования послеоперационной боли. Результаты этого рандомизированного контролируемого исследования с участием 100 пациентов показали сопоставимую аналгетическую эффективность кеторолака 30 мг и кеторолака 15 мг в сочетании с витаминами В.

В крупном исследовании DOLOR (M.A. Mibielli et al., 2009) с участием 372 пациентов с люмбаго применение диклофенака в комбинации с витаминами группы В показало существенно лучшие результаты в снижении выраженности боли, а также улучшении подвижности и функциональности пациентов. Уже через 3 дня лечения оно оказалось успешным у 46,5% пациентов в группе комбинированной терапии по сравнению с 29% в группе монотерапии диклофенаком.

В работе G. Xu и соавт. (2014) тиамин в монотерапии обеспечивал купирование постгерпетического зуда, а кобаламин – боли, в то время как их комбинация эффективно устранила оба симптома. Таким образом, это исследование подтверждает целесообразность применения витаминов В в комплексе, поскольку каждый из них обладает уникальными нейротропными, аналгетическими и противовоспалительными свойствами.

Среди препаратов, содержащих витамины группы В, по мнению профессора Е.Л. Товажнянской, особого внимания заслуживает Нейробион®, который содержит сбалансированный комплекс В₁, В₆ и В₁₂ в адекватных терапевтических дозах.

Препарат применяется в клинической практике в течение нескольких десятилетий и накопил значительную доказательную базу эффективности и безопасности.

Наличие парентеральной и пероральной формы препарата Нейробион® обеспечивает возможность ступенчатой терапии, которая характеризуется оптимальным результатом с точки зрения соотношения эффективности, удобства и стоимости лечения. Как правило, для купирования острой боли используют инъекционную форму препарата, а затем для профилактики рецидивов или же для лечения хронической боли назначают таблетированный Нейробион®. При этом важно отметить, что инъекционная форма этого препарата не содержит лидокаин и бензиловый спирт, что снижает риск аллергических реакций.



Эффективной схемой лечения боли в нижней части спины поделился заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики Днепропетровской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур.

По его мнению, начинать лечение острой боли в нижней части спины целесообразно с инъекционного введения препарата Кеторол® – самого мощного аналгетика среди НПВП. Он позволяет быстро купировать боль и предотвратить ее хронизацию. При правильном применении препарат побочных эффектов, как правило, не возникает. Так, согласно инструкции инъекционный Кеторол® можно применять в течение 2 дней 3 раза/сут. При необходимости можно продолжить терапию препаратом Кеторол® еще на 5 дней, но уже в таблетированной форме, таким образом, общий курс лечения может составлять до 7 дней.

При потребности в более длительном приеме НПВП актуальное становится вопрос безопасности терапии. Докладчик напомнил, что в целом для неселективных НПВП характерны гастроинтестинальные побочные эффекты, а для специфических ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) – сердечно-сосудистые осложнения. Оптимальным решением для продолжительной терапии являются так называемые селективные ингибиторы ЦОГ-2, занимающие промежуточное положение между неселективными ингибиторами ЦОГ и коксибами. К этой группе относится нимесулид (Найз®). Поэтому, если за 5–7 дней острую боль в спине не удалось полностью купировать, то пациенту стоит назначить Найз® еще на 1–2 недели.

При наличии противопоказаний к применению системных НПВП эффективным решением может быть использование топических препаратов, которые позволяют доставить

действующее вещество непосредственно к органу (ткани)-мишени, минуя системный кровоток и другие органы и ткани. Также они могут использоваться в дополнение к системным препаратам, усиливая их эффект и позволяя снизить дозу, что может помочь минимизировать риск побочных эффектов.

Одним из наиболее эффективных топических НПВП является Кеторол® гель – единственный кеторолак на украинском рынке для наружного применения.

Помимо самого мощного НПВП Кеторол® гель содержит также диметилсульфоксид (димексид), который одновременно является и проводником для кеторолака, обеспечивающим его лучшее проникновение в ткани, и самостоятельным аналгетическим и противовоспалительным средством.

Следует отметить, что большинство других топических НПВП, представленных на украинском рынке, не содержат такого проводника. В результате такой комбинации Кеторол® гель глубоко проникает в ткани и оказывает быстрый, мощный и длительный обезболивающий эффект. Среди дополнительных преимуществ этого препарата следует также отметить, что он не вызывает фотосensibilizatsii, приятно пахнет и не оставляет следов на одежде.

Еще одним способом повысить эффективность НПВП в лечении боли в спине является применение адьювантовых средств, в частности миорелаксантов и витаминов группы В. Среди В-витаминных комплексов профессор В.И. Мамчур выделил Нейробион® – оригинальный препарат известной немецкой фармацевтической компании Merck, который обладает мощной доказательной базой и является мировым лидером среди витаминных комплексов группы В (по объемам продаж по данным компании IMS Health, MIDAS Global Database).

Подготовила Наталья Мищенко



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

на нашому сайті

www.health-ua.com

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

Архів з 2003 року

Т.А. Литовченко, д.мед.н., професор, заведуюча кафедрою неврології і детської неврології ХМАПО, И.Н. Пасюра, к.мед.н., заведуючий 3-го неврологічного відділення ХКБ ЖДТ №1 Філіала «ЦЗ» ПАО «Укрзалізниця»

Кластерна головна боль

Кластерна головна боль (КГБ) относиться к группе тригеминальных автономных цефалгий и характеризуется повторными, короткими, чрезвычайно интенсивными атаками унилатеральной боли в периорбитальной области, сопровождающимися ипсилатеральной вегетативной симптоматикой (слезотечение, ринорея, птоз, миоз, отек века, покраснение глаза); атака продолжается от 15 до 180 мин. Распространенность КГБ составляет около 0,1% в общей популяции. Среди пациентов с КГБ отмечается значительное преобладание мужчин молодого возраста; по различным данным, соотношение мужчин/женщин составляет от 2,5/1 до 7,1/1.

Одно из наиболее ранних описаний КГБ относится к XVII веку и было сделано датским хирургом Николасом Тюльпом (был изображен на картине Рембрандта «Урок анатомии доктора Тюльпа»): «...в начале летнего сезона (Isaac van Halmaa) был поражен сильной головной болью (ГБ), появляющейся и исчезающей в определенные часы, такой сильной, что он часто признавался мне, что не может больше терпеть боль. Редко такая боль продолжалась более двух часов. У пациента не было лихорадки, задержки мочи, никаких нарушений пульса. Но повторные ГБ продолжались не менее четырнадцати дней...» Пациенты описывают КГБ, как одно из наиболее болезненных состояний, известных в медицине.

Синонимами термина «кластерная головная боль» являются эритропрозопалгия Бинга, цилиарная, или мигренозная, невралгия, эритромелалгия головы, синдром Хортона, гистаминная цефалгия, невралгия Гарднера, сфинкоплатинная невралгия Видиана и Сладера, невралгиеформная периодическая гемикрания. Во франкоязычной литературе заболевание называют algie vasculaire de la face, хотя этот термин неточен, так как при КГБ нет первичной дисфункции вен или артерий.

КГБ относится к группе первичных ГБ. В противовес вторичным ГБ, при которых боль является симптомом различных заболеваний мозга, позвоночника, травм, сосудистых процессов, системных заболеваний и др., первичные ГБ являются следствием спонтанной активации ноцицептивного пути.

Согласно Международной классификации ГБ ICHD-3 (beta version) КГБ относится к группе тригеминальных автономных цефалгий, для которых характерно сочетание латерализованной ГБ и ипсилатеральных вегетативных симптомов (лакrimация, ринорея, миоз). К этой группе относят: КГБ, пароксимальную гемикранию и короткие унилатеральные невралгиеформные атаки ГБ, гемикранию континуума.

Из Международной классификации ГБ ICHD-3 (beta version)

3. Тригеминальные автономные цефалгии.

3.1. Кластерные головные боли.

3.1.1. Эпизодическая кластерная головная боль.

3.1.2. Хроническая кластерная головная боль.

3.2. Пароксимальная гемикрания.

3.2.1. Эпизодическая пароксимальная гемикрания.

3.2.1.1. Хроническая пароксимальная гемикрания.

3.3. Короткие унилатеральные невралгиеформные атаки головной боли.

3.3.1. Короткие унилатеральные невралгиеформные атаки головной боли с инъекцией склер и слезотечением (SUNCT).

3.3.1.1. Эпизодические SUNCT.

3.3.1.2. Хронические SUNCT.

3.3.2. Короткие унилатеральные невралгиеформные атаки головной боли с краиальными автономными симптомами (SUNA).

3.3.2.1. Эпизодические SUNA.

3.3.2.1. Хронические SUNA.

3.4. Гемикрания континуума.
3.5. Возможно тригеминальные автономные цефалгии.

3.5.1. Возможно кластерная головная боль.
3.5.2. Возможно пароксимальная гемикрания.

3.5.3. Возможно короткие унилатеральные невралгиеформные атаки головной боли.
3.5.4. Возможно гемикрания континуума.

Международная классификация ГБ ICHD-3 (beta version) дает такое определение КГБ – это атаки интенсивной, четко унилатеральной ГБ в орбитальной, супраорбитальной и/или височной областях, длительностью 15–180 мин, частотой от 1 до 8 раз в день и сопровождающиеся ипсилатеральной конъюнктивальной инъекцией, лакримацией, заложенностью носа и/или ринореей, потливостью лба и лица, миозом, птозом, отеком век ипсилатерально, беспокойством, ажитацией.

Патофизиологические механизмы КГБ до конца не определены и в настоящее время. Ранее существовавшая нейроваскулярная теория асептического воспаления кавернозного синуса и теория центральной гормональной дисрегуляции были опровергнуты современными нейровизуализационными исследованиями и гормональными тестами. В настоящее время существует несколько гипотез развития тригеминальных автономных цефалгий, некоторые из которых отдают предпочтение вазомоторным нарушениям (вазодилатации), воспалению, нарушениям в работе иммунной системы, гипоталамической дисфункции, дисбалансу центральных регуляторных механизмов вегетативной нервной системы. По-видимому, различные периферические и центральные механизмы на различных этапах играют свою роль в формировании заболевания. Большинство исследователей единны во мнении, что результатом является активация тригеминоваскулярной системы и что эта система может активироваться одновременно в стволе головного мозга и в симпатических нервных волокнах, тем самым вызывая как боль, так и местные вегетативные проявления.

Ретроградная активация волокон тройничного нерва вызывает высвобождение ряда вазоактивных веществ. Одним из них является calcitonin gene-related peptide (CGRP) – нейропептид, принадлежащий к семейству пептидов (в том числе кальцитонин, адреномедуллин и амилин), которые широко распространены в центральной нервной системе (ЦНС) и в нервных волокнах, исходящих из тройничного ганглия и иннервирующих кровеносные сосуды. CGRP индуцирует внутричерепную вазодилатацию и участвует в передаче боли. Его высвобождение может приводить к асептическому нейрогенному воспалению с вазодилатацией, отеком и высвобождением белка в дуральном пространстве. Болевые импульсы, вызываемые этим воспалением, затем направляются через ганглий тройничного нерва к тройнично-цервикальному комплексу, а оттуда в таламус и кору головного мозга. Тот факт, что уровни в крови CGRP снижаются после применения кислорода или суматриптана и что это связано с уменьшением боли, является доказательством решающей роли CGRP в патофизиологии КГБ. CGRP можно считать маркером активации тригеминоваскулярной системы. Субстанция Р – еще один аллогенный пептид, который несомненно играет ключевую роль в КГБ, а также в патогенезе других первичных ГБ. Получены данные о вазодилатации ипсилатеральной глазной артерии во время атак КГБ. Однако инструментальные исследования церебрального кровотока не подтверждают ведущую роль вазодилатации в развитии КГБ. Хотя капсацин вызывает боль в организме здорового человека путем вазодилатации черепных сосудов, этот факт может отражать активацию тригеминально-парасимпатического рефлекса.

Вегетативные симптомы, характерные для атак КГБ, могут быть результатом функциональной активации верхнего слюноотделительного ядра (nucleus salivatorius superior, SSN), чье парасимпатические влияния через ganglion sphenopalatinum вызывают ипсилатеральные парасимпатические симптомы



Т.А. Литовченко

(слезотечение, инъекция конъюнктивы, заложенность носа и ринорея). Эти эффекты реализуются в основном путем высвобождения ацетилхолина и вазоактивного интестинального пептида (VIP). Таким образом, одновременное увеличение CGRP и уровней VIP предполагает наличие тригеминально-парасимпатического рефлекса и парасимпатической активации.

С другой стороны, парциальный синдром Хорнера, наблюдаемый во время некоторых атак, может указывать на периферическое происхождение. Вазодилатация и периваскулярный отек внутренней сонной артерии в результате нейрогенного воспаления действительно может повлиять на функцию периваскулярного симпатического сплетения, что приводит к ипсилатеральному миозу и птозу. Тем не менее вегетативный дисбаланс, связанный с гипоталамическими нарушениями и имеющий центральное происхождение, играет важную роль в развитии КГБ. В любом случае до сих пор не известно, что изначально вызывает активацию: или тригеминоваскулярная система, или активация тригемино-парасимпатических рефлексов.

Ранние исследования предполагали ведущую роль воспалительных механизмов в КГБ, что подтверждается положительным эффектом стероидов в активной фазе заболевания. Существует гипотеза о наличии рецидивирующего венозного васкулита в кавернозном синусе, хотя, по современным данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), эта гипотеза не находит подтверждения.

Оксид азота (NO) также участвует в патофизиологии КГБ, действуя как мощный вазодилататор, кроме того, играет определенную роль в центральной и периферической модуляции ноцицепции, в особенностях инициирования и поддержания гипералгезии. Эти процессы, вероятно, связаны с активацией кальцийзависимой NO-синтазы (NOS).

Нейронная NOS (nNOS) является изоформой, выраженной в большинстве регионов ЦНС. Интересно отметить, что гипоталамус содержит большое количество nNOS-содержащих нейронов и нередко показывает аномальную продукцию NO при КГБ. С учетом периодичности атак КГБ и ряда гормональных изменений не вызывает сомнений участие гипоталамуса в патогенезе заболевания. Высокие уровни NO также могут внести свой вклад в генерацию и поддержание центральной гипералгезии, в активацию тригеминоваскулярной системы, вызванной выходом алгогенных нейропептидов (субстанция Р, CGRP), что вызывает нейрогенное воспаление, сенсибилизацию сосудов и мозговых оболочек и запуск вазодилатации.

Продолжение на стр. 26.

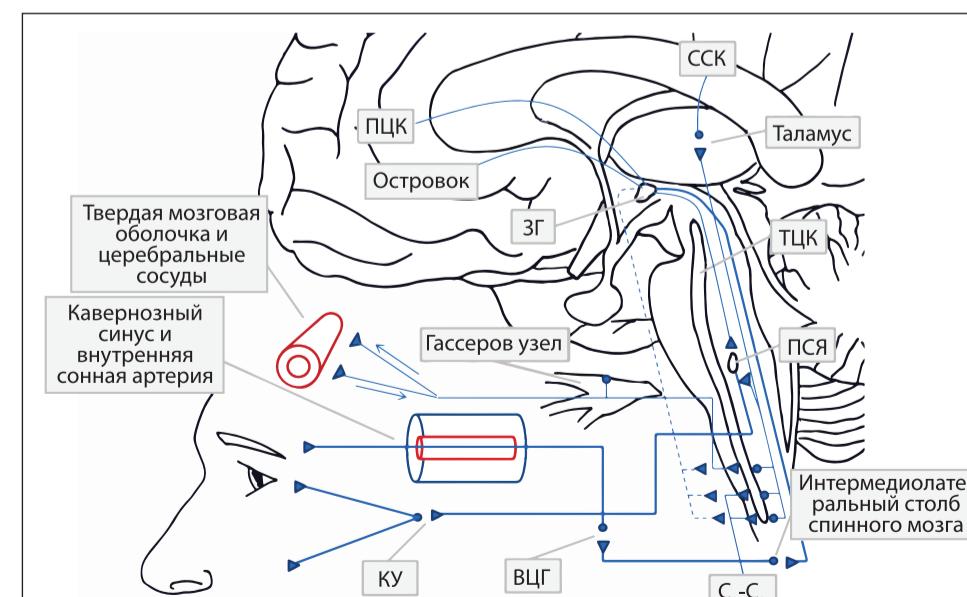


Рис. 1. Патофизиология КГБ и других тригеминальных автономных цефалгий (по A. Costa и соавт., 2015):
ПЦК – передняя цингуларная кора; ССК – соматосенсорная кора; ЗГ – задний гипоталамус;
ТЦК – тригемино-цервикальный комплекс; ПСЯ – переднее слюноотделительное ядро;
ВЦГ – верхний цервикальный ганглий; КУ – кривонебный узел

Кластерна головна боль

Продовження. Начало на стр. 25.

Гіпотеза о первичному центральному проходженні КГБ находить підтвердження в ряді ранніх наблюдень об ефективності літия як профілактичного засобу. КГБ являються бiorитмічними расстройством, так як приступи часто проходять со строгим циркадним періодичністю, часто виникають весною і осінню, що предполагає порушення временного гомеостаза організму. Ряд исследований нейроэндокринних функцій підтверджують роль гіпоталамуса в КГБ. Дисфункция locus coeruleus и дорзальних ядер шва ствола приводить к нарушению мономінергіческої регуляции гіпоталамуса і лежить в основі розвитку КГБ.

Крім того, гіпоталамус іграє важливу роль в восприятії болі. Стимуляція переднього гіпоталамуса подавляє відповідь на болеві стимули. Точнотак же болевий порог повышається після ін'єкції опіоїдів в задні ядра гіпоталамуса, які участвують в фізіологічному контролі болі. По-видимому, центральна потенціація ноцицепції є значимим фактором патофізіології КГБ. Стереотаксическая методика стимуляции заднього гіпоталамуса ефективна в борьбе з атаками КГБ у більшості медикаментозно-резистентних пацієнтів, що убедительно доказує роль гіпоталамуса в механізмах ГБ. Современные методы нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография, функціональна МРТ) підтверджують активацию заднього гіпоталамуса во время приступов ГБ при ряді тригемінальних автономних цефалгій, в частності КГБ. До сих пор не ясно, що є гіпоталамус реальним генератором механізмів КГБ або іграє второстепенную роль (як область мозга в реалізації болі).

Таким образом, предполагается возникновение различных степеней взаимодействия и вовлечения периферических и центральных механизмов при различных формах тригеминальных автономных цефалгий, в частности КГБ (рис. 1).

Діагностика

Основана на клініческих критеріях ICHD-3 (beta version). Дополнительными диагностическими критеріями являются нормальный клинико-неврологический статус и данные нейровизуализации.

Діагностическі критерії КГБ по ICHD-3 (beta version)

А. Не менше 5 атак, соответствующих критериям Б-Д.

Б. Интенсивная или очень интенсивная унілатеральна орбітальна, супраорбітальна і/іли височна ГБ длительностью 15-180 мин (без лечения).

В. Один или оба признака.

1. ГБ, соответствующая хотя бы одному из критеріев:

- а) ипсолатеральная конъюнктивальная инъекция і/іли лакrimация;
- б) ипсолатеральная заложенность носа і/іли ринорея;
- в) ипсолатеральный отек век;
- г) ипсолатеральная потливость лба і лица;
- д) покраснение лба і лица;
- е) ипсолатеральное чувство заложенности уха;
- ж) ипсолатеральный миоз і/іли птоз.

2. Чувство беспокойства или ажитации.

Г. Атаки частотой от 1 до 8 раз в день в течение более чем половины времени в активный период заболевания.

Д. Не соответствует критериям других ГБ по ICHD-3 (beta version).

Вторична КГБ може бути результатом воспалительних або неопластических процесів в кавернозном синусе

и в області гіпофіза, що підтверджується структурними змінами при МРТ. Вторичні (симптоматичні) КГБ можуть бути результатом розвитку аденоїми шишковидної залози, аневризм або артеріовенозної мальформації соотвітствуючої локалізації. При симптоматичній КГБ атаки имеют нередко атипичний временной паттерн, выявляется патологическая симптоматика в неврологическом статусе, характерно отсутствие эффекта или недостаточный ответ на терапию. При дифференциальной диагностике КГБ и пароксизмальной гемикрании типичен абсолютный ответ пациентов с гемикранией на лечение индометацином в адекватных дозировках (150 мг и более в сутки). Кроме того, пароксизмальная гемикрания чаще наблюдается у женщин (80-90%). Мигреноznые атаки с вегетативной симптоматикой могут представлять затруднения для дифференциального диагноза, однако приступы мигрени обычно продолжаются более 4 ч и не повторяются несколько раз в день (табл. 1).

Некоторые трудности может представлять также дифференциальная диагностика тригеминальной невралгии и КГБ (табл. 2).

Очень характерно описание болевой атаки при КГБ, приведенное А. Bahra и соавт. (2002) в большом проспективном исследовании. Боль описывается чаще в области иннервации I ветви тройничного нерва, всегда унілатерально, в большинстве случаев с определенной стороны. Редко возможно изменение локализации боли у одного и того же пациента, однако во время кластера боль всегда унілатеральна, возможно изменение стороны при развитии следующих кластеров. Изменение стороны боли описано у 15% пациентов, но никогда атаки не бывают билатеральными. Эпіцентр болі обычно локалізується в області глазного яблока, но возможна височная или периорбитальная локалізація, реже в максиллярной области, в області уха і даже в затылочно-шейній області, возможна иррадіація в область зубів. Интенсивность боли очень сильная, непереносимая, вегетативная симптоматика (типична для КГБ, но возможна и при мигрени)

женщины сопоставляют її з родовими болями. По ВАШ (визуальна аналогова шкала) інтенсивність болі оцінюється в 8-10 баллів. Пациєнти описують болю як «белу раскаленную іглу» або «нож», які вони відібрали в очі, і «глаз разорветься і відіпаде з орбіти». Атаки настільки інтенсивні і непереносимі, що нередко викликають у пацієнтів суїцидальні мыслі (описано в 25% случаев). Пациєнти називають приступи КГБ – «звірь», підкривая неожиданность, жестокость і непереносимість атак. Боль появляється неожиданно в течение минут і так же неожиданно проходит. Длительность около 15-180 мин, пик інтенсивности болі обычно достигается очень быстро, через 3 мин. При хронических и эпизодических формах с много-кратными атаками может сохраняться длительный дискомфорт на вовлеченной стороне, но чаще наблюдается отсутствие симптоматики в межприступный период.

Вегетативная симптоматика свидетельствует о локальной парасимпатической гиперактивации – это ипсолатеральное слезотечение, покраснение глаза, заложенность носа, отек века. Вовлеченная сторона лица может быть красной и потной. Симпатическая гиперактивность проявляется ипсолатеральным птозом и миозом (симптом Хорнера). Однако наличие симптома Хорнера после атаки может быть симптомом структурного поражения гіпоталаміческої області, ствола, паравертебральних симпатических узлов або каротид, что требует дополнительной нейровизуализации. Вегетативные симптомы присутствуют в большинстве случаев, и только 3% больных переносят атаки КГБ без вегетативного сопровождения.

Характерно поведение пациентов во время пароксизма болі. Пациєнти беспокойны, ходят из стороны в сторону, качают головой и даже могут «биться головой о стену». Такое поведение типично для КГБ и зафиксировано как критерий диагностики ICHD-3, возможна даже диагностика КГБ при отсутствии вегетативной симптоматики и наличии поведенческих нарушений. Беспокойное поведение помогает дифференцировать КГБ и мигрену, при которой пациенты стараются не двигаться. Во время приступа КГБ больные могут быть избыточно возбудимы и даже агрессивны.

Особенностю КГБ также является циркадна цикличності, тесно связана з змінами продовжительності світлового дня (весна і осінь). Атаки у більшості пацієнтів связані з циклом сна і появляються в нічні часи з драматичною регулярністю у 51-73% больних, обычно через 90 мин після за-снування з началом фази REM-сна (rapid eye movement). Но така цикличності присуває не всім больним і не включена в критерії диагностики ICHD-3. Во время приступного периода у пациента обычно наблюдается 1-8 атак в кластере кожні 1-2 дні.

До 40% больных с КГБ отмечают наличие прудромальных симптомов в течение нескольких минут или даже дней до развития атаки: вегетативные нарушения, легкая боль или неболевые сенсорные нарушения в соответствующей области, нечеткость зрения, тошноту, раздражительность.

Триггером развития атаки может быть алкоголь, сильные запахи (растворители, табачный дым и др.). Нитроглицерин может быть не только триггером, но и использоваться в качестве теста в диагностических целях. Необходимо отметить, что триггери вызывают атаки только в течение приступного периода, в другое время пациент может употреблять алкоголь и курить без риска вызвать приступ.

У 85% пациентов наблюдается эпизодическая КГБ, у 15% – хроническая КГБ,

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки кластерной ГБ и мигрени (по E. Leroux и A. Dukros, 2008)

Мигрень	КГБ	Сходные признаки
Нет периодичности (за исключением связи с tensis)	Строгоя периодичность (циклична, єжедневна)	Нетрудоспособність при приступах
Длительность атак >4 ч	Атаки <3 ч	Алкоголь являється триггером
Женщины > Мужчины	Женщины < Мужчины	Ефективність применения триптанов
Прострация, заторможенность	Беспокойство, ажитация	Вегетативна симптоматика (типична для КГБ, но возможна и при мигрени)
Боль умеренная или интенсивная	Боль всегда интенсивная	
Может быть билатеральной	Только унілатеральна	
Типична тошнота и фотофобия	Тошнота и фотофобия не типичны	
Триггеры пищевые и изменения гормонального фона	Нет пищевых триггеров за исключением алкоголя	NB: два типа головной боли могут сочетаться

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки КГБ и тригеминальной невралгии (по E. Leroux и A. Dukros, 2008)

Критерий	КГБ	Тригеминальная невралгия
Возраст	Начало в 20-30 лет	Начало около 60 лет
Превалирующий пол	Мужской	Женский
Локалізація болі	Орбітальна, височна	Назальна, верхня челюсть, зуби
Длительность атак	15-180 мин	Секунди, с быстрым повторением
Характер болі	Кінжална, колюча, стріляюча	Как «разряд тока», колюча, жгучая
Триггерные зоны	Нет	Есть
Вегетативные симптомы	Есть	Нет
Рефрактерный период после атаки	Не типичен	Есть
Частота в день	1-8	Вариабельна (возможна очень высокая)

Таблица 3. Лечение кластерных атак

Лінія вибора	Препарат	Побочні ефекти
Перша лінія вибора	Інгаляція кислорода 5-10 л/мин 15 мин 15 л/мин до ефекта	-
	Суматріптан подкожно 6-12 мг	Кардіоваскулярні нарушения, слабота, тошнота, рвота, кожні реакції Противопоказан при заболеваннях серця
	Золмітріптан інтра nasalno 5-10 мг	Противопоказан при заболеваннях серця. Менее эффективен.
Друга лінія вибора	Лідокаїн назальний спрей або аппікація тампонів інтра nasalno 4-10%	Хороша переносимість
	Суматріптан інтра nasalno 20 мг	Противопоказан при заболеваннях серця. Менее эффективен, чем при подкожном введении
	Золмітріптан перорально 5 мг	Противопоказан при заболеваннях серця. Менее эффективен
	Дигідроэргофітамін інтра nasalno 0,5-1,0 мг	Уменьшает интенсивность, но не частоту атак. Противопоказан при заболеваниях серця, не сочетается с триптанами

которая обычно развивается вторично после нескольких атак эпизодической КГБ. Хроническая КГБ определяется как ГБ, присущая на протяжении как минимум года, с бесприступными интервалами не более 1 мес.

Лечение

Существует два направления терапии КГБ – лечение острой атаки ГБ и профилактическое лечение. Большинство лечебных мероприятий были разработаны и приняты эмпирическим путем, так как значимые контролируемые исследования КГБ очень немногочисленны.

По рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) неотложное лечение атаки КГБ, учитывая интенсивность и скорость развития болевого синдрома, предполагает подкожное и эндоназальное введение препаратов триптанового ряда (суматриптан подкожно, золмитриптан эндоназально). Однако некомпенсированные кардиальные и цереброваскулярные заболевания ограничивают их применение. При ежедневном получении триптанов существует

высокая угроза развития медикаментозно-индуцированной ГБ.

Для купирования атаки применяется также интенсивная ингаляция кислорода через маску (5-15 л/мин), оказывающая анальгезирующий эффект уже через 15 мин у 78% больных (табл. 3).

Возможно введение 4% (или 10%) раствора лидокаина местно интраназально для блокирования ganglion sphenopalatinum, что обеспечивает давление парасимпатического рефлекторного пути (табл. 3).

Профилактическое лечение КГБ показано при частых и интенсивных атаках для сокращения количества и частоты кластеров и сокращения применения триптанов. Препаратором выбора рекомендуется верапамил, однако, учитывая его кардиотропный эффект, необходим строгий контроль кардиальной функции во время применения. Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 560 мг, хотя в некоторых исследованиях применялись более высокие дозировки (до 960 мг/сут). Альтернативой верапамилу могут быть препараты лития.

Достаточно эффективно применение кортикостероидов у пациентов с короткими кластерными эпизодами. Хороший эффект наблюдается при применении преднизолона 100 мг/сут в течение 5 дней с последующим ступенчатым снижением дозировки (на 10-20 мг каждые 3 дня). При необходимости возможно применение более высоких доз внутривенно. Длительный прием оральных эрготаминов, несмотря на их эффективность, затруднен из-за значимого количества побочных эффектов (гастроинтестинальные расстройства, вазоконстрикция, «эргофазм», ретроперитонеальный, плевральный, кардиальный фиброз). Метисергид (алкалоид эрготамина) назначают вечером при ночных атаках в дозировке 8-12 мг длительностью не более 4-6 мес. Ввиду синергичного вазоконстрикторного эффекта не рекомендовано совместное применение с триптанами (табл. 4).

В последние годы для профилактического лечения КГБ стали применять топирамат в достаточно высоких суточных дозировках (более 100-150 мг/сут) или в комбинации с верапамилом и препаратами лития (табл. 4). Имеются единичные исследования (с недостаточной доказательной базой) об эффективности применения других противоэпилептических препаратов (вальпроаты, габапентин), пизотифена, мелатонина.

Применяют также субокципитальные инъекции с кортикостероидами и анестетиками для блокирования окципитальных нервов, что дает временный положительный эффект.

Неэффективность медикаментозного лечения на протяжении более 24 мес при наличии значительного нарушения качества жизни дает основания считать КГБ рефрактерной и решать вопрос о хирургическом лечении. Хирургические процедуры не являются альтернативой медикаментозному

лечению и применяются только в случае его неэффективности. Применяют деструктивные процедуры Гассерова узла, удовлетворительный эффект дают стереотаксические радиохирургические вмешательства (гамма-нож). Описан хороший эффект при применении низкочастотной стимуляции (deep brain stimulation, DBS) заднего гипоталамуса. Подобный результат описан и при стимуляции затылочного нерва или стимуляции спинного мозга (spinal cord stimulation, SCS), что позволяет модулировать функцию тригемино-цервикального комплекса. Позитивные результаты получены также при использовании стимуляции блуждающего нерва (vagus nerve stimulation, VNS), однако незначительное количество данных не позволяет дать однозначные рекомендации.

Таким образом, медикаментозное лечение достаточно эффективно у большинства пациентов с диагнозом КГБ. Нет достаточной доказательной базы для нейромодулирующей терапии, которая необходима больным с хронической и резистентной КГБ.

Прогноз КГБ до настоящего времени не установлен, не изучены механизмы и факторы хронизации процесса. Отмечается постепенное уменьшение с возрастом интенсивности и частоты приступов, также описаны случаи спонтанного излечения.

Література

1. Benoliel R. Trigeminal autonomic cephalgias // British Journal of Pain. – 2012. – Vol. 6(3). – P. 106-123.
2. Gaul C., Diener H-C., Muler O.M. Cluster Headache // Deutsches Arzteblatt International. – 2011. – Vol. 108 (33). – P. 543-549.
3. Leroux E., Ducros A. Cluster Headache // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2008. – P. 3-20.
4. Barloese M.C.J. Neurobiology and sleep disorders in cluster headache // The Journal of Headache and Pain. – 2015. – Vol. 15 (78). – P. 6-22.
5. Costa A., Antonaci F., Ramusino M.C., Nappi G. The neuropharmacology of cluster headache and other trigeminal Autonomic cephalgias // Current Neuropharmacology. – 2015. – Vol. 13. – P. 304-323.

3v

Таблица 4. Профилактическое лечение кластерных атак

Линия выбора	Препарат	Побочные эффекты/примечания
Первая линия лечения	Верапамил 160-480 мг/сут (до 560 мг)	Нарушения сердечной проводимости, гипотония, брадикардия, головокружение, слабость, запоры, отеки
	Кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон) – начиная с 100 мг/сут и снижение дозировки	Гипергликемия, инсомния, повышения аппетита, гипертензия, аспептический некроз кости. Хорошо сочетается с верапамилом
Вторая линия лечения	Литий 600-1800 мг/сут (плазмоконцентрация 0,4-1,2 ммоль/л)	Тремор, полиурия, дисфункция щитовидной железы, нарушения сердечного ритма
	Метисергид 8-12 мг	Ретроперитонеальный фиброз
	Топирамат 100-200 мг/сут	Когнитивные и поведенческие нарушения, парестезии, головокружение
	Вальпроаты 600-2000 мг/сут	Тошнота, головокружение, диспепсия, тромбоцитопения, нарушения функции печени

Посттравматичний головний біль: що варто знати лікарю?

За матеріалами Школи клінічних нейронаук «Карпатські читання-2016»

У значної кількості пацієнтів після черепно-мозкової травми (ЧМТ) протягом тривалого часу зберігається головний біль, лікування якого може виявитися непростою задачею. Про актуальність проблеми посттравматичного головного болю (ПТГБ), сучасні уявлення про його патогенез та ефективні підходи до ведення пацієнтів з ПТГБ учасникам конференції «Карпатські читання-2016» розповів завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос.

Михайло Михайлович Орос зазначив, що згідно з даними літератури приблизно 80-90% пацієнтів, що перенесли ЧМТ, у подальшому

скаржаться на головний біль. Цефалгія є основним і найчастішим симптомом при всіх формах ЧМТ та в усіх періодах захворювання.

Відповідно до Міжнародної класифікації головного болю ПТГБ поділяють на гострій (виникає в перші 14 діб після ЧМТ та триває не довше 8 тижнів після травми) та хронічний (виникає в перші 14 діб після ЧМТ, але триває більше 8 тижнів). У більшості пацієнтів цефалгія найбільш виражена у перші дні після травми, поступово зменшується й за декілька тижнів зникає, але у деяких хворих ПТГБ може набувати хронічного характеру. Слід зазначити, що частота і ступінь вираженості хронічного ПТГБ практично не корелює з тяжістю ЧМТ, отже, його, як і інші форми хронічного болю, варто розглядати як самостійну патологію, а не симптомом. Раціональніше вважатись, що основним механізмом формування ПТГБ є ліввородинамічні порушення, але на сьогодні ця теорія визнана непереконливою. Безперечно, синдром внутрішньочерепної гіпертензії можливий після ЧМТ, але не у всіх і далеко не у більшості хворих з ПТГБ. Сьогодні більшість експертів вважають, що провідною причиною хронізації головного болю після ЧМТ є психоемоційні фактори. Зокрема, існує думка, що тригером є не стільки травма мозку,

скільки психологічна травма, пов’язана з перенесеною подією: тривога приходить до активізації симптоадреналової системи та вегетативних порушень, зокрема розвитку цефалгії. Також є точка зору, що ПТГБ частіше розвивається у осіб, склонних до іпохондрії, дистимії, підвищеної тривожності тощо, отже, травма лише привертає увагу до розладів, які вже існували у людини раніше, але залишилися непоміченими.

Щодо клінічної картини, то ПТГБ може мати найрізноманітніший характер, у тому числі він може проявлятися як біль напруги чи мігrena. Дуже часто ПТГБ супроводжується підвищеною стомлованістю, емоційною лабільністю, порушеннями пам’яті та концентрації уваги, що підтверджує психоемоційну теорію патогенезу ПТГБ. Нерідко виявляється метеозалежність ПТГБ. Основою лікування ПТГБ у гострому періоді є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які на відміну від простих ненаркотичних аналгетиків мають не тільки знецвільний ефект, але й антипростагландиновий. При виборі конкретного НПЗП слід віддавати перевагу препаратам з швидким початком аналгезії та оптимальним співвідношенням



дії – період напіввиведення становить 20 годин, завдяки чому Мелбек можна приймати лише один раз на добу. Це дуже зручно для пацієнта за необхідності тривалого лікування при різноманітних формах хронічного головного болю. Компанія «Нобель» гарантує високу якість препарату Мелбек, а для запобігання підробок його упаковка має подвійний голограмний захист.

Дуже часто лікарі при ПТГБ призначають дегідратуючі засоби, але це не відповідає сучасним уявленням про патогенез цього патологічного стану. Їх використання за відсутності прямих ознак підвищення внутрішньочерепного тиску (розпираючий характер болю, нудота і бл涓ання, застійні диски зорових нервів, тиск спинномозкової рідини більше 200 мм вод. ст.) є необґрунтованим та неефективним.



Якщо ПТГБ має міофасціальний компонент (головний біль напруги), ефективним є призначення міорелаксантів, а лікування посттравматичні мігрени проводиться так само, як і при первинній мігрені.

З огляду на сучасні уявлення про патогенез ПТГБ, важлива роль у лікуванні хронічного ПТГБ відводиться антидепресантам та анксиолітикам (амітріптилін, есциталопрам, медазепам, тіанептін, гідроксизин тощо). Підвищеність ефективності лікування ПТГБ допомагають і немедикаментозні методи – іглорефлексотерапія, масаж, ЛФК, психотерапія тощо.

3v

Метаболический синдром и нейропатии: недооцененная проблема и пути ее решения

По материалам школы клинических нейронаук «Карпатские чтения-2016»



Е.Л. Товажнянская

Одной из наиболее частых и хорошо известных врачам причин развития нейропатии является сахарный диабет. Однако далеко не все клиницисты знают, что к формированию этой патологии может приводить не только диабет, но и метаболический синдром (МС), даже если у пациента нет клинически явных нарушений углеводного обмена. О взаимосвязи МС и нейропатии, а также о современных возможностях патогенетической терапии этой неврологической патологии участникам конференции «Карпатские чтения-2016» рассказала заведующая кафедрой неврологии № 2 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Елена Леонидовна Товажнянская.

Метаболический синдром: что необходимо знать врачу любой специальности?

Метаболическим синдромом называют комплекс взаимосвязанных метаболических, гормональных и клинических нарушений, которые являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Основными компонентами МС считаются дисглиемия (предиабет или сахарный диабет 2 типа), артериальная гипертензия, дислипидемия и абдоминальное ожирение, а пусковым фактором формирования этого «смертельного квартета» признаны инсулинорезистентность и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия.

Следует отметить, что в международной классификации болезней 10 пересмотра не выделена отдельно такая нозологическая форма, как «метаболический синдром», поэтому формально он не должен фигурировать в диагнозе. Но это нисколько не умаляет клинической значимости этой проблемы, ведь МС – это случайное сочетание нескольких болезней и метаболических нарушений, это сигнал для врача, указывающий на необходимость максимального пристального внимания к пациенту.

Стоит уточнить, что с проблемой МС должны быть хорошо знакомы не только терапевты, кардиологи и эндокринологи, но и врачи других специальностей, поскольку МС ассоциируется с поражением практически всех органов и систем человеческого организма. Так, при МС повышен риск развития не только сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, но и заболеваний нервной и пищеварительной систем, злокачественных новообразований, репродуктивных нарушений, тромбоэмбolicких осложнений и др.

Важно помнить и о том, что распространенность МС в человеческой популяции чрезвычайно высока. По усредненным данным литературы он наблюдается не менее, чем у четверти взрослого населения планеты. С возрастом частота встречаемости МС еще больше возрастает, достигая 40% и более в возрастной группе старше 40 лет. В то же время в связи с ростом распространенности ожирения у детей и подростков проблема МС становится все более актуальной и в педиатрической практике.

В настоящее время известны такие факторы риска развития МС:

- неблагоприятная наследственность;
- малоподвижный образ жизни;
- переедание (высокое содержание жиров и рафинированных углеводов в рационе питания);
- вредные привычки (алкоголь, курение);
- климат (МС чаще встречается в широтах со значительной вариабельностью температуры воздуха в течение года);
- возраст;
- прием препаратов-антагонистов инсулина (глюкагон, кортикостероиды, пероральные контрацептивы, тиреоидные гормоны);

– гормональные нарушения (гипотиреоз, у женщин повышенная выработка тестостерона и сниженная эстрогена, у мужчин – гипогонадизм);

– синдром апноэ во сне (вызывает кислородное голодание головного мозга, что усиливает выработку соматотропного гормона и способствует инсулинорезистентности).

Всем клиницистам следует помнить, что наиболее пристального внимания и обязательного скрининга на наличие МС требуют пациенты с абдоминальным ожирением.

Критерии диагностики МС, предложенные различными авторитетными медицинскими организациями, представлены в таблице.

Nota bene! Метаболический синдром и нейропатия

Нейропатии различного генеза являются одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Это патологическое состояние широко распространено в популяции и при этом имеет ряд серьезных неблагоприятных последствий для пациента:

- повышение риска образования трофических язв и ампутации нижних конечностей вследствие снижения чувствительности и вегетативно-трофических нарушений (особенно у пациентов с сахарным диабетом);
- нарушение двигательной активности вследствие периферических парезов;
- развитие сенсорной атаксии с высоким риском падений и травматизации;
- появление нейропатической боли, которая часто носит непереносимый характер.

Это нарушает все виды активности пациента, существенно снижает качество его жизни, повышает риск госпитализации, инвалидизации и преждевременной смерти.

Что касается причин развития периферической нейропатии, то наиболее известными из них являются: сахарный диабет, алкоголизм, гипотиреоз, экзогенные интоксикации, патология почек и печени, дефицит витамина B₁₂, наследственность.

Первое место в приведенном списке заслужено занимает сахарный диабет (СД), ведь его распространенность в общей популяции достигает 7-8%, а среди больных диабетом не менее чем половина (по некоторым данным до 90%) имеют диабетическую нейропатию. Пусковым фактором патологических изменений в нервных клетках и волокнах при СД выступает хроническая гипергликемия. Ее повреждающее действие опосредовано такими патогенетическими механизмами, как избыточное неферментативное гликозилирование белков, переключение на полиоловый путь обмена глюкозы с развитием отека нервных клеток, оксидантный стресс и др. Но не только гипергликемия выступает в качестве фактора поражения нервной системы при СД. Определенный вклад вносят и другие метаболические нарушения, сопровождающие СД, в частности дислипидемия и инсулинорезистентность (рис. 1), а также артериальная гипертензия. Эти факторы способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и диабетической микроангиопатии с нарушением эндоневрального кровотока, а вследствие нарушения микроциркуляции в vasa nervorum развивается гипоксия нервов — одно из звеньев патогенеза диабетической нейропатии.

Поскольку СД 2 типа обычно диагностируют поздно, как правило, через несколько лет после его развития, то уже на момент его манифестиации у значительного количества больных имеет место диабетическая нейропатия. Более того, согласно полученным несколько лет назад данным, риск периферической нейропатии повышен даже у лиц с предиабетом. Так, в исследовании KORA-A частота выявления периферической нейропатии в группе лиц без нарушений углеводного обмена составила 7,4%, с гипергликемией натощак – 11,3%, с нарушенной толерантностью к глюкозе – 13% (на 76% выше по сравнению с контрольной группой!), с СД – 28% (рис. 2).

С учетом представленных выше данных не вызывает удивления тот факт, что не только СД, но и МС ассоциируется с существенным увеличением риска развития периферической нейропатии. Так, по данным N. Visser и соавт. (2013), МС значительно чаще обнаруживают у пациентов с нейропатией, особенно ее болевой формой, чем у лиц без нее. Это логично, поскольку для МС характерны все упомянутые ранее факторы, повреждающие нервную систему — дисглиемия, дислипидемия, микроангиопатия. В подтверждение этому учеными обнаружили схожее утолщение базальной мембранны эндоневральных сосудов у лиц с МС и у пациентов с диабетической нейропатией.

Но есть еще один фактор, который может повреждать нервную систему при МС и который активно изучается в настоящее время. Речь идет о хроническом системном воспалении, ассоциированном с абдоминальным ожирением. Такое сочетание получило название адипозопатии и характерно для большинства пациентов с МС.

Среди многочисленных негативных последствий некорректируемого системного воспаления фигурирует повреждение нервных клеток и волокон, а также усиление болевого нейропатического синдрома, поскольку высвобождаемые макрофагами жировой ткани провоспалительные цитокины активируют ноцицепторы.

Периферическая нейропатия: от клинической картины к ранней диагностике

Клиническая картина нейропатии достаточно вариабельна и зависит от локализации поврежденных нервов. Наиболее частой формой нейропатии является хроническая симметричная дистальная полинейропатия, которая проявляется такими симптомами, как парестезии (онемение, покалывание и др.) и гиперестезии, боль (ноющая, режущая), аллодиния и мышечная слабость в конечностях, чаще нижних. У многих пациентов симптомы значительно усиливаются в ночное время. Возможно также развитие фокальных, мультифокальных, асимметричных форм периферической нейропатии, когда в патологический процесс вовлечены только определенные зоны конечностей или туловища, а также мононейропатий с поражением одного нерва. Отдельного внимания заслуживает автономная нейропатия, которая проявляется различными вегетативными нарушениями. В зависимости от течения выделяют острые, подострые и хронические формы нейропатии.

Описанные выше симптомы позволяют с достаточным количеством вероятности диагностировать у пациента нейропатию. Однако следует помнить, что пациенты начинают самостоятельно предъявлять жалобы уже на достаточно поздних стадиях заболевания, когда повреждение нервов носит выраженный характер и возможности терапии достаточно ограничены. Значительно лучшие результаты удается получить при более раннем начале лечения, то есть на субклинических стадиях нейропатии. С целью их своевременного выявления врачам следует проводить скрининг на нейропатию в группах риска, в частности у пациентов с СД и МС. Для этого необходимы тщательный опрос пациента (на некоторые симптомы пациент может обратить внимание только при целенаправленных вопросах), оценка различных видов чувствительности (температурной, тактильной, болевой), сухожильных рефлексов и мышечной силы.

Для удобства врачей и более объективной оценки полученных данных опроса и осмотра разработаны специальные шкалы для диагностики нейропатии — TSS (Total Symptoms Score — общая шкала симптомов), NSS (Neuropathy Symptoms Score — шкала нейропатических симптомов), NIS-LI (Neuropathy Impairment Score Low Limbs — шкала функциональных нарушений нижних конечностей, связанных с нейропатией) и др.

Таблица. Критерии диагностики МС

Критерий	ВОЗ	EGIR	NCEP ATP III	AACE
Глюкоза, ммоль/л (мг/дл)	ИР (СД 2 типа, НТГ, гипергликемия натощак)	≥6,1 (110)	≥6,1 (110)	≥6,1 (110)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л (мг/дл)	≤0,9 (35) муж. <1,0 (40) жен.	<1,0 (40)	<1,0 (40) муж. <1,3 (50) жен.	<1,0 (40) муж. <1,3 (50) жен.
Триглицериды, ммоль/л (мг/дл)	≥1,7 (150)	≥2,0 (180)	≥1,79 (150)	≥1,7 (150)
Ожирение	ОТ/ОБ >0,9 см (муж.) ОТ/ОБ >0,85 см (жен.) ИМТ ≥ 30 кг/м ²	ОТ≥94 см (муж.) ОТ≥80 см (жен.)	ОТ≥102 см (муж.) ОТ≥88 см (жен.)	ОТ≥102 см (муж.) ОТ≥88 см (жен.) или ИМТ≥25 кг/м ²
Артериальное давление, мм рт. ст.	≥140/90	≥140/90	≥130/85	≥130/85

ИР – инсулинорезистентность, ГИ – гиперинсулинемия, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ИМТ – индекс массы тела, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения, EGIR – Европейская группа по изучению инсулинорезистентности, NCEP ATP III – Национальная образовательная программа США по холестерину, AACE – Американская ассоциация клинических эндокринологов.

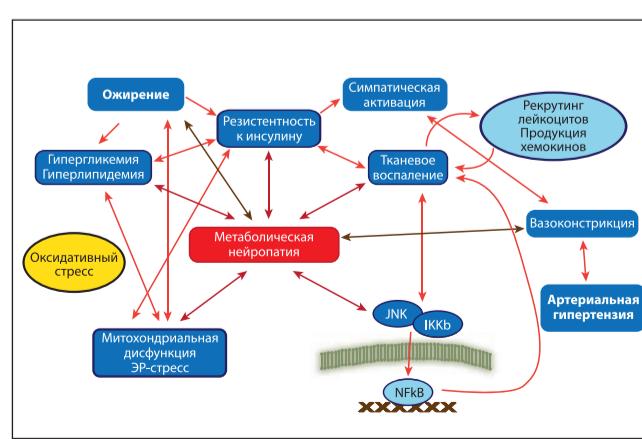


Рис. 1. Патогенез метаболической нейропатии

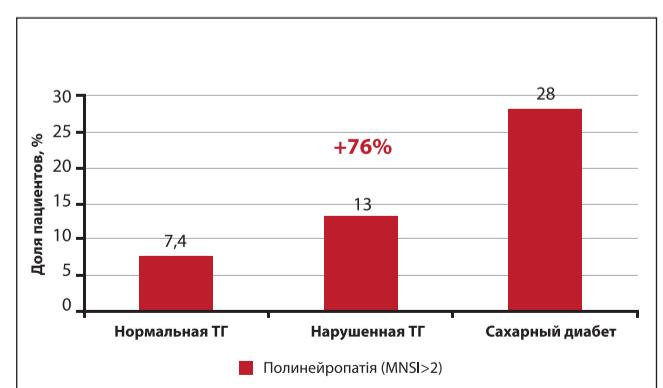


Рис. 2. Частота выявления полинейропатии у лиц с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе (ТГ) в исследовании KORA-A

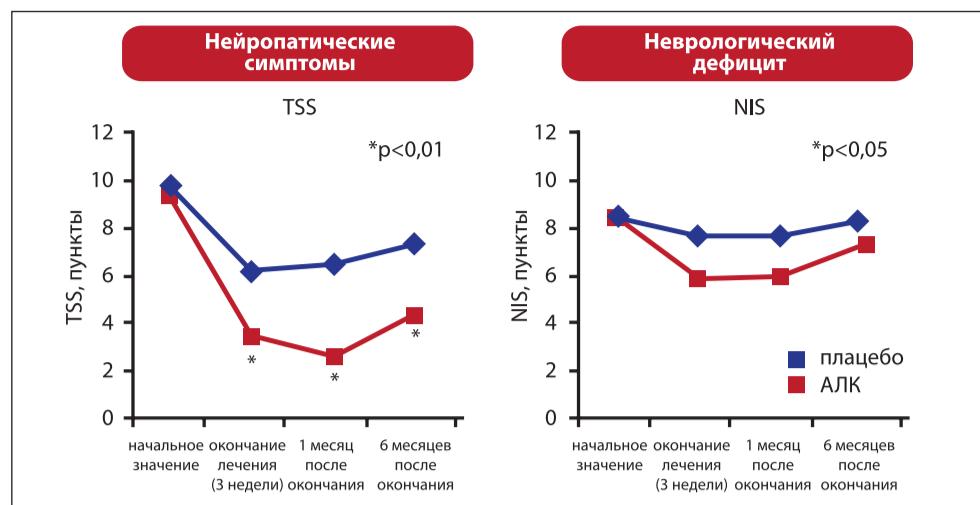


Рис. 3. Вплив АЛК на симптоми і неврологічний дефіцит при діабетичній нейропатії

Ети же инструменты помогают врачу оценивать эффективность проводимой терапии в динамике.

Еще более раннее выявление нейропатии возможно при использовании специальных методов диагностики – электронейромиография и биопсия кожи (оценка плотности интраэпидермальных кожных волокон).

Важными компонентами обследования пациента с нейропатией являются ультразвуковая допплерография и определение лодыжечно-плечевого индекса (соотношение артериального давления на плече и лодыжке), которые позволяют обнаружить нарушения периферической гемодинамики – фактора риска развития нейропатии.

Особенности ведения пациентов с МС и нейропатией

Лечение нейропатии любого генеза должно быть комплексным и включать этиотропную, патогенетическую, симптоматическую (уменьшение болевого синдрома) и восстановительную терапию (медикаментозную, физиотерапию, лечебную физкультуру).

Под этиотропной терапией подразумевают лечение основного заболевания или патологического состояния, которое способствовало развитию нейропатии. В случае МС обязательны рекомендации по модификации образа жизни (рациональное питание, повышение физической активности), а также фармакотерапия имеющихся метаболических и клинических нарушений (дислипидемии, артериальной гипертензии, СД, ожирения, гиперкоагуляции и др.). Рекомендации по изменению питания включают: уменьшение употребления животных жиров с заменой на растительные, увеличение потребления растительной клетчатки, снижение потребления соли, практически полное исключение рафинированных продуктов (сладкие газированные напитки, фаст-фуд, кондитерские изделия и др.). Повышение физической активности должно быть постепенным, нагрузки должны стать регулярными, но при этом соответствовать возможностям пациента. Предпочтение стоит отдавать таким видам физической активности, как ходьба, бег, плавание, гимнастика.

Что касается патогенетической терапии нейропатии, то исходя из многофакторного патогенеза заболевания хотелось бы рассчитывать на достаточно большой перечень терапевтических альтернатив. Однако в действительности в арсенале врачей очень мало средств для патогенетической терапии нейропатии с доказанной эффективностью. И основным из них, имеющим наибольшую доказательную базу в лечении нейропатии метаболического генеза, признана альфа-липоевая кислота (ALK).

Наряду с генерическими препаратами пациентам и докторам доступен оригинальный препарат АЛК второго поколения – Тиоктацид®. От препаратов первого поколения он отличается тем, что не содержит пропиленгликоль, а АЛК в его составе представлена не этилендиаминовой, а трометамоловой солью. Все это позволило устранить проблемы непереносимости, характерные для препаратов первого поколения.

Также важно отметить, что практически все крупные исследования по оценке эффективности и безопасности АЛК при полинейропатии были проведены именно с оригинальным препаратом Тиоктацид®, его парентеральной (Тиоктацид® Т) и пероральной (Тиоктацид® 600 HR) формами (ALADIN-1, 2, 3, OPRIL, SYDNEY-1, 2, DEKAN, NATHAN-1, 2 и др.). В этих исследованиях было убедительно показано, что Тиоктацид® обеспечивает достоверное уменьшение выраженности положительной клинической симптоматики дистальной полинейропатии по шкалам NSS и TSS – боли, онемения, жжения, парестезии. Но кроме этого, Тиоктацид® продемонстрировал способность повышать скорость проведения импульса по нервному волокну, замедлять прогрессирование неврологического дефицита и даже уменьшать его (рис. 3), что считается достаточно сложной терапевтической задачей.

Дополнительными преимуществами препарата Тиоктацид® у пациентов с СД и МС является его способность уменьшать выраженность оксидативного стресса (одного из ключевых звеньев метаболической нейропатии) и повышать чувствительность тканей к инсулину. Так, в исследовании Y. Zhang и соавт. (2011) было показано, что применение Тиоктацида в дозе 600 мг/сут на протяжении 2 нед у пациентов с ожирением и сниженной толерантностью к глюкозе приводит к снижению уровня 8-изопростагландин (маркера интенсивности оксидативного стресса) на 25% и повышению чувствительности к инсулину на 18% (рис. 4).

На основании результатов крупных клинических исследований наиболее рациональной, то есть эффективной, удобной для пациентов и экономически целесообразной, признана такая схема применения АЛК при нейропатии: 1 ампула Тиоктацид® 600 Т или 3 таблетки Тиоктацид® 600 HR в сутки на протяжении 15 дней с последующей поддерживающей терапией Тиоктацидом 600 HR по 1 таблетке в сутки. Стоит отметить, что если

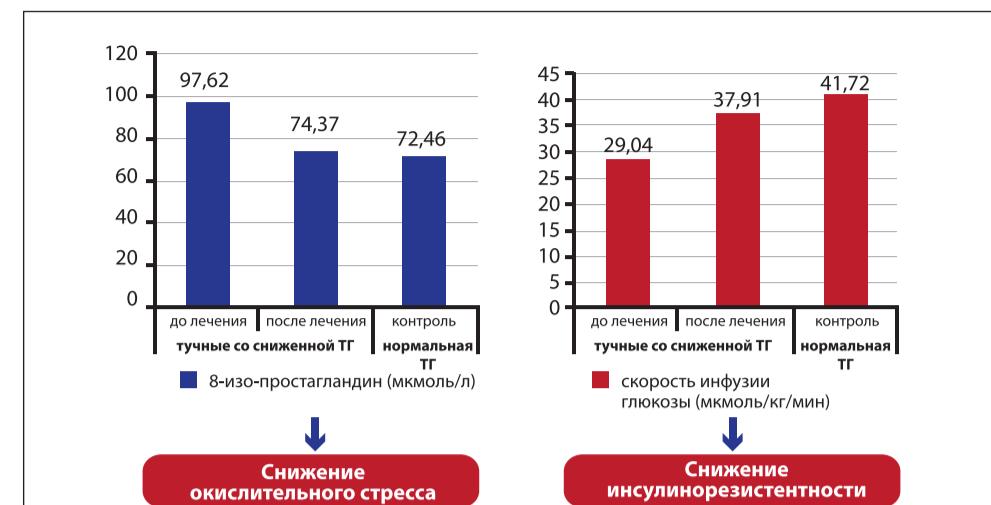


Рис. 4. Вплив АЛК на вираженість окислітого стресу і чутливість до інсуліну (Y. Zhang et al., 2011)

по каким-либо причинам у пациента нет возможности начать терапию с парентеральной формы АЛК, например, больной отказывается от госпитализации, то именно для Тиоктацида доказана высокая эффективность полностью перорального курса лечения (сначала в дозе 1800 мг/сут в течение 15 дней, а затем – 600 мг/сут, (исследование ORPIL)).

Выходы

Подводя итоги своего выступления, профессор Е.Л. Товажинская сделала такие выводы:

- Метаболический синдром тесно ассоциирован с риском развития нейропатии, особенно у лиц пожилого возраста.
- Наличие абдоминального ожирения указывает на необходимость обследования пациента на наличие МС.

– Модификация образа жизни и фармакологическая коррекция составляющих МС (артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена) – залог успеха профилактики и лечения поражений периферической нервной системы у пациентов с МС.

– Альфа-липоевая кислота (Тиоктацид®) – мощное средство патогенетической терапии нейропатии метаболического генеза, которое обеспечивает антиоксидантную защиту, снижение инсулинорезистентности, нормализацию энергетического баланса нервных клеток, восстановление их функций и структурной целостности.

Подготовила Наталья Мищенко

3

Тиоктацид®

Ощущение жизни

**Оригинальный препарат
α-липоєвої кислоти
второго покоління³**

**НОВАЯ
ЭКОНОМИЧНА УПАКОВКА**

Для длительной терапии осложнений диабета*

Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.

*Лечение симптомов периферической (сенсомоторной) диабетической полинейропатии.

1. Исследование: ALADIN, ALADIN 2, ALADIN 3, OPRIL, DEKAN, SYDNEY, SYDNEY 2, NATHAN 1, NATHAN 2.
2. Rosak et al, MMW 1994.
3. Корлачев В.В., Борицкая М.И. Сопли липоевой кислоты. Проблемы эндокринной патологии 1. 2006.
4. MMW Spezial, Munch 1999.

MEDA
www.meda.ua

МЕДА Фармасьютикал Світселенд ГмбХ
Представительство в Украине и странах СНГ:
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 576, 6 этаж.
Тел. +38 044 482 482 1551, Факс +38 044 482 1599.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтических робітників.

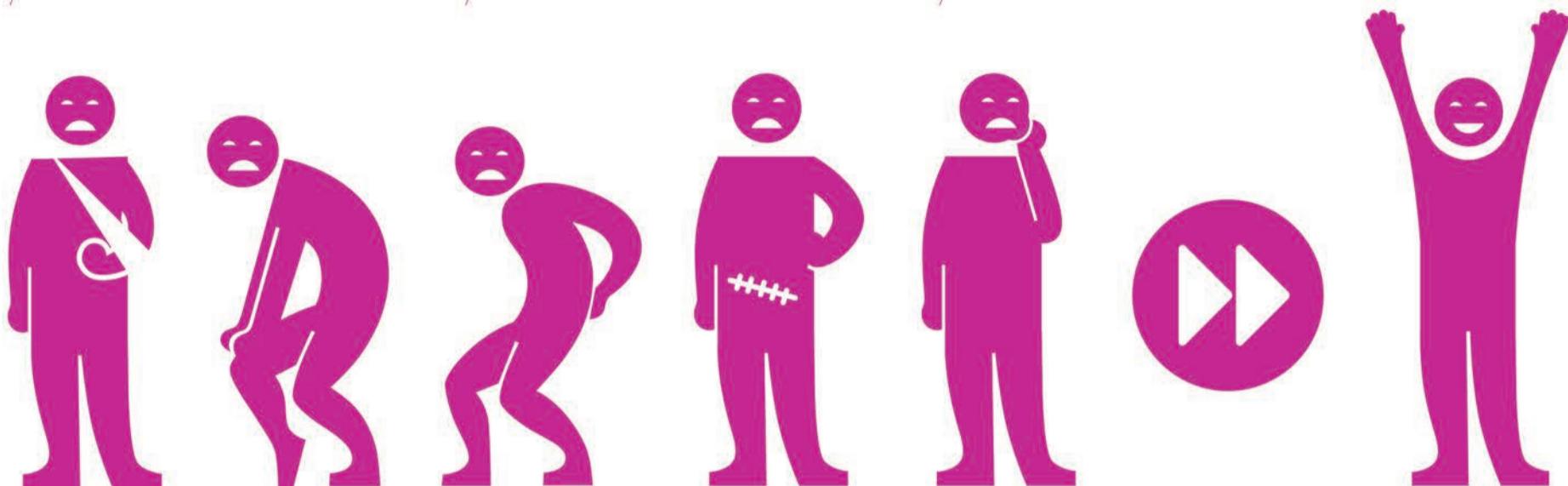
Скорочена інструкція для медичного застосування
препарату Тиоктацид®

Склад лікарського засобу: Тиоктацид® 600 Т: 1 ампула (24 мл) розчину містить трометамолову соль тиоктової кислоти 952,3 мг що відповідає 600 мг тиоктової (α-ліпоєвої) кислоти. Тиоктацид® 600 HR: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 600 мг тиоктотов (альфа-ліпоєвої) кислоти. Показання: Лікування симптомів периферичної (сенсомоторної) діабетичної полінейропатії. Протипоказання: Підвищена чутливість до тиоктової кислоти та інших компонентів препарату. Способ застосування та дози: Тиоктацид® 600Т: Внутрішньовенно вводять 1 ампулу на добу, у важких випадках вводять до 1200 мг на добу протягом 2-4 тижнів. Внутрішньовенне введення нерозведеної розчину слід проводити постійно за допомогою шприца для ін'єкції та перфузора зі швидкістю не більше 2 мл за один цикл Тиоктацид® 600 Т в хв (час введення має становити 12 хвилин). Препарат вводять внутрішньовенно крапельно протягом 30 хв, перед цим ампулу препарата Тиоктацид® 600 Т розводять в 0,9% розчину натрію хлориду до 100-250 мл. Розчин, який вводиться пацієнту, необхідно захищати від дії сонячного світла за допомогою алюмінієвої фольги. Захищений таким чином розчин може зберігатися протягом 6 годин. Тиоктацид® 600HR: Дорослим призначають по 1 таблетці Тиоктацид® 600 HR один раз на добу приблизно за півгодину до першого прийому їжі. Препарат приймають наше, не розклюючи і запиваючи достатньою кількістю води. Побічні реакції: В окремих випадках повідомлялося про шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, бліяння, біль у шлунку і кишечнику, а також діарея; можуть спостерігатися алергічні реакції, такі як шкірний висип, крапивниця і сєрбіц; через поліпшене засвоєння лікози може знизитися рівень цукру в крові. У таких випадках після внутрішньовенного введення спостерігалися судомі, діллюпії. Категорія відпуску: За рецептром. Виробник: «МЕДА» Менсько-Фірменінг ГмбХ. Р.П. УА/5289/01/01 від 25.11.2011. Р.П. УА/6616/01/01 від 19.07.2012.

Ксефокам лорноксикам

10[»]
ЛЕТ
в УКРАИНЕ

20[»]
ЛЕТ
в ЕВРОПЕ



Мощный и быстрый НПВС* для купирования болевого синдрома и снятия воспаления^{1, 2, 5}



ХЕФО-ФРА-072015-69

Быстрое управление болью¹⁻⁴

* НПВС — нестероидное противовоспалительное средство.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. Действующее вещество. Лорнохисат. Лекарственная форма. Ксефокам: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций: 5 флаконов по 8 мг лорноксикама. Таблетки: 10 таблеток по 4 мг и 8 мг лорноксикама. Ксефокам рапид: 6 таблеток по 8 мг. Фармакотерапевтическая группа. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Код ATC М01А С05. Показания. Ксефокам фланкеры 8 мг — кратковременное лечение острой боли легкой и умеренной степени. Ксефокам рапид 8 мг — непродолжительное лечение умеренно или значительно выраженного болевого синдрома. Ксефокам таблетки 4 мг, 8 мг — кратковременное лечение острой боли легкой и умеренной степени, симптоматическое облегчение боли и воспаления при остеоартрите и ревматоидном артите. Фармакологические свойства. Лорноксикам является НПВС с анальгезирующими и противовоспалительными свойствами и относится к классу оксикамов. Механизм действия лорноксикама частично основан на ингибировании синтеза простагландинов (ингибирование циклооксигеназы). Ингибирование циклооксигеназы не вызывает увеличения образования лейкотриенов. Аналгетический эффект не связан с наркотическим действием. Препарат Ксефокам не вызывает опиато-подобного действия на ЦНС и, в отличие от наркотических анальгетиков, не угнетает дыхания, не приводит к лекарственной зависимости. Побочные реакции. Боль в животе, диарея, тошнота, рвота, метеоризм, запор, диспепсия, мелена, язвенный стоматит, обострение колита и болезни Крона; нарушение функции печени; головокружение, сонливость, головная боль; аллергические реакции. Категория отпуска. По рецепту. Производитель: Тakeda Австрия ГмбХ, Австрия. Р. с. М3 Украина: № UA/2593/03/01, № UA/2593/02/01, № UA/10245/01/01, № UA/10245/01/02. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1. Norholt SE et al. Pain. 1996; 67: 335-43. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. 3. Arslan M. et al. Agri 2006;18(2):27-33.
4. Yakhno N et al. Clin Drug Invest. 2006; 26: 266-77. 5. Berg J. et al. Inflamm Res. 1999; 48: 369-79.

Тазовий біль: неврологічні та ортопедичні аспекти

За оцінками ВООЗ, приблизно кожна п'ята людина на Землі страждає від тазового болю. Під цим терміном розуміють будь-який біль, локалізований внизу живота, в області промежини або в попереково-крижковій ділянці. Слід зазначити, що біль в тазу є симптомом багатьох захворювань і може бути причиною звернення до лікарів різних спеціальностей (ортопедів, неврологів, гінекологів, урологів, терапевтів тощо), і зазвичай його діагностика потребує мультидисциплінарного підходу. Про основні неврологічні та ортопедичні причини тазового болю та сучасні підходи до його лікування учасникам конференції «Сучасні аспекти клінічної неврології», що відбулася навесні у м. Яремче, нагадали провідні вітчизняні фахівці.



Точку зору ортопеда-травматолога на проблему тазового болю представив керівник Клініки сучасної ортопедії, доктор медичних наук Руслан Олексійович Сергієнко.

На початку своєї доповіді він зазначив, що залежно від анатомічного субстрату тазові болі поділяють на:

- артrogenні (пошкодження суглобової губи та суглобового хряща вертлюжної западини, пошкодження суглобового хряща голівки стегна, деформуючий коксартроз, ревматоїдний артрит з ураженням кульшового суглоба, фемороacetabularний конфлікт, аваскулярний некроз голівки стегна, вільні кістково-хрящові тіла, пошкодження капсульно-зв'язкового апарату кульшового суглоба);
- тендогенні (гострі травми сухожилків таза, ARS-синдром);
- міогенні (травми м'язів таза, міофасціальний біль);
- остеогенні (травматичні та стресові переломи проксимального відділу стегнової кістки та кісток таза);
- симфізогенні (лонний симфізит, нестабільність лонного зчленування);
- інгвінальні (грижі);
- нейрогенні (нейропатії, корінцеві болі тощо);
- лімфогенні (лімфаденіт);
- вісцеральні та урогенітальні (апендіцит, аднексит, простатит тощо).

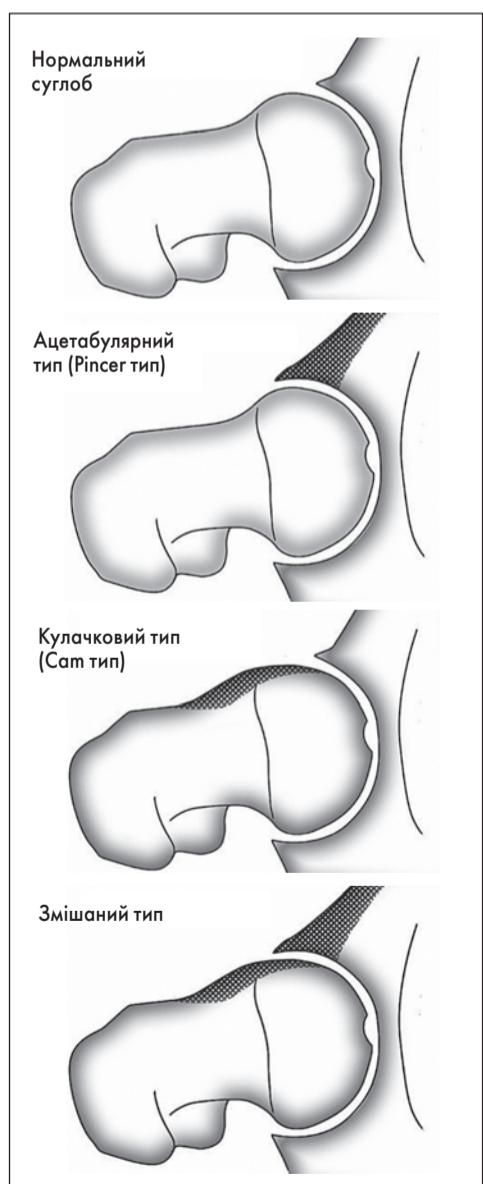


Рис. 1. Схематичне зображення типів фемороacetabularного конфлікту

Перші чотири групи мають найбільше відношення до ортопедо-травматологічної практики. Але оскільки розглянути усі ортопедичні причини тазового болю у рамках однієї доповіді нереально, доповідач зупинився на тих патологічних станах, з якими недостатньо обізнані лікарі, що часто призводить до помилок у діагностиці та лікуванні.

Руслан Олексійович зазначив, що не-рідкою причиною тазового болю виступає фемороacetabularний конфлікт, який, на жаль, не дуже добре відомий лікарям і тому рідко діагностується. Цим терміном називають хронічну травматизацію суглобової губи або краю вертлюжної западини головкою або шийкою стегнової кістки внаслідок вроджених чи набутих порушень їх конгруентності. При цьому виділяють три типи цієї патології. При диспластичній вертлюжній западині розвивається конфлікт acetabularного типу (pincer, «горіходавка»), а при патологічних змінах голівки та шийки стегнової кістки – феморального типу (cam). Та найчастіше спостерігається його змішаний варіант (рис. 1).

Сприяють формуванню фемороacetabularного конфлікту різноманітні захворювання та вади розвитку: хвороба Легга-Кальве-Пертеса, вроджена дисплазія стегна, юнацький епіфізоліз, асептичний некроз голівки стегна, неправильно зрошені переломи, протрузія чи ретроверсія вертлюжної западини тощо.

Важливо пам'ятати, що фемороacetabularний конфлікт не тільки є причиною болю та функціональних обмежень для пацієнта, але й небезпечний раннім розвитком остеоартрозу.

На відміну від схожого за клінічними проявами деформуючого коксартрозу фемороacetabularний конфлікт виявляють переважно у людей молодого і середнього віку (20-40 років), причому за типом pincer частіше у жінок, а за типом cam – у чоловіків.

Клінічно фемороacetabularний конфлікт проявляється болем в пахвинній ділянці, який іrrадіює по зовнішній поверхні стегна та колінного суглоба та посилюється при згинанні та внутрішній ротації стегна. Відповідно, найбільш чутливий діагностичний тест передбачає згинання кульшового суглоба до кута 90 градусів, приведення і виконання внутрішньої ротації стегна (імпіджмент-тест), тобто створення умов для зіткнення шийки стегна з вертлюжною губою.

Рентгенологічними ознаками фемороacetabularного конфлікту за типом pincer можуть бути: соха profunda (дно суглобової западини знаходиться медіальніше ілюсідичної лінії); protrusio acetabuli – протрузія вертлюжної западини (край голівки

стегнової кістки заходить за ілюсідичною лінією); зменшення індексу екструзії голівки стегнової кістки (в нормі становить 25%); зменшений чи навіть від'ємний acetabularний індекс; ретроверсія вертлюжної западини; симптом задньої стінки (лінія заднього краю суглобової западини проходить латеральніше центра голівки стегнової кістки); симптом лінійного вдавлення (внаслідок постійної травматизації виникає вдавлення в основі голівки стегнової кістки); осифікація пошкодженої суглобової губи (os acetabuli). При фемороacetabularному конфлікті за типом cam рентгенологічно виявляють деформацію місця переходу голівки стегнової кістки в шийку по типу «руків'я пістолету», соха vara, несферичну голівку стегнової кістки.

Консервативне лікування фемороacetabularного конфлікту включає в себе уникнення сидіння в глибоких кріслах, знеболення та зменшення запалення за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), лікувальну фізкультуру (координаційні вправи), фізіотерапевтичні методи (магнітотерапія, ударно-хвильова терапія, електротерапія, ультразвукова терапія), мануальні техніки (масаж, постізометрична релаксація).

На думку доповідача, серед НПЗП особливій увагі заслуговує Ксефокам (лорноксикам), що поєднує потужний знеболювальний ефект з гарним профілем безпеки.

Ефективність Ксефокаму вивчалася в багатьох клінічних дослідженнях, у тому числі в ортопедичній практиці. Зокрема, у дослідженні Staunstrup і співавт. (1996), в якому оцінювали ефективність різних режимів знеболення після артроскопічної реконструкції хрестоподібної зв'язки колінного суглоба, 82% пацієнтів, які отримали Ксефокам, оцінили аналгетичний ефект препарату як хороший, дуже хороший і відмінний. У той же час серед пацієнтів, які отримали трамадол, подібну оцінку дали лише 49% хворих. Повне знеболення зафіксовано у 42 та 23% пацієнтів відповідно. Значно більшим у групі Ксефокаму був також час до виникнення потреби у повторному знеболенні (рис. 2). Натомість частота небажаних явищ була меншою у групі Ксефокаму порівняно із трамадолом (14 та 24 випадки відповідно).

Основним механізмом знеболювальної дії всіх НПЗП є протизапальний ефект у місці ушкодження за рахунок пригнічення циклооксигенази 2 типу. Це зменшує іритацію ноцицепторів і тим самим тамує біль. Але деякі НПЗП мають додаткові механізми аналгетичної дії. Так, Kullrich з колегами (1992) з'ясували, що у хворих з гострим болем у спині лорноксикам викликав підвищення рівня сіндромічних опіоїдів (динорфіну, бета-ендорфіну), яке корелювало із клінічним покращенням. Отже, це дослідження показало, що одним з механізмів знеболювальної дії лорноксикаму є стимуляція виділення ендормінів.

За умови недостатньої ефективності консервативної терапії фемороacetabularного конфлікту вдаються до його хірургічного лікування, метою якого є відновлення функції суглоба. Варіантами хірургічного втручання є міжвертлюгова флексійно-валгізаційна остеотомія, пластика шийки стегнової кістки, резекція краю суглобової западини з рефіксацією губи. За наявності значних дегенеративних змін

слід розглянути можливість проведення ендопротезування.

До тендо- та міогенних причин тазового болю належать гострі та хронічні пошкодження різних м'язів та сухожилків таза. Гострі ушкодження виникають зазвичай при різких рухах, на максимум фізичного навантаження, при цьому пацієнти можуть чітко вказати момент травми. Okrім болю та болючості при пальпації в місці травми також спостерігається припухлість чи гематома.

Однією з форм хронічної травми м'язів та сухожилків таза є ARS-синдром (adductor-grecess-sympysis). Цим терміном називають ураження сухожилково-м'язового комплексу (mm. adductor longus et (or) brevis, m. gracilis, дистальної частини m. rectus abdominis, а також передньої частини m. adductor magnus) у місці їх прикріплення до лонної кістки внаслідок хронічного перенавантаження. Він зустрічається переважно у спортсменів (у футболістів, хокеїстів, регбістів тощо). Спочатку внаслідок мікротравматизації виникає запальний процес, до якого згодом приєднуються дегенеративні зміни у зазначеных м'язах та їх сухожилках.

ARS-синдром проявляється болем в паховій області і нижній частині живота різної інтенсивності, частіше з одного боку, що іrrадіє по внутрішній поверхні стегна та посилюється при його активному приведенні. При пальпації відзначається локальна болючість в місцях прикріплення привідних м'язів стегна і прямого м'яза живота до лонного зчленування. Діагноз ARS-синдрому підтверджують за допомогою УЗД.

Лікування як гострих ушкоджень м'язів та сухожилків таза, так і ARS-синдрому зазвичай консервативне і передбачає спокій, використання НПЗП (Ксефокаму), фізіотерапію. До оперативного лікування вдаються рідко, при повному розриві сухожилків, хоча повернення до професійного спорту після операції не гарантоване.



Точку зору невролога на проблему тазового болю представив доктор медичних наук, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, професор Михайлович Орос.

Він розпочав свою доповідь з описання цікавого клінічного випадку.

Пacієнта, 35 років, звернулася з приводу тривалого (більше трьох років) болю в області статевих органів з іrrадіацією в праву ногу, періодичної дизурії, відчуття дискомфорту під час статевого акту. Неодноразово лікувалася у гінеколога та уролога, пройшла 5 курсів антибіотикотерапії. Алергологічний та інфекційний анамнез не обтяжений, в історії життя – двоє пологів та один аборт.

При гінекологічному огляді пацієнта відмічає відчуття дискомфорту і болю справа. Виявлено гіпертонус та болючість при пальпації правого внутрішнього затульного м'яза.

Неврологічний статус: функція че-репно-мозкових нервів не порушена; сухожилкові рефлекси з верхніх та нижніх кінцівок помірні та симетричні; чутливість не порушена; патологічні рефлекси не викликаються; в позі Ромберга зберігає стійкість, координаційні проби виконує задовільно; слабо позитивний симптом Боне справа.

Продовження на стор. 32.

Тазовий біль: неврологічні та ортопедичні аспекти

Продовження. Початок на стор. 31.

Лабораторні показники (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, посів сечі) в нормі.

Цистоскопія, ультразвукове дослідження та магнітно-резонансна томографія органів малого таза, рентгенографія кульшових суглобів відхилені не виявили. За даними МРТ поперекового відділу хребта має місце протрузія L4-L5.

В пацієнтки діагностовано нейропатію соромітного, або статевого, нерва (n. pudendus).

Доповідач зазначив, що в реальній клінічній практиці такий діагноз встановлюється досить рідко. Пацієнти з нейропатією статевого нерва можуть тривало відвідувати урологів та гінекологів

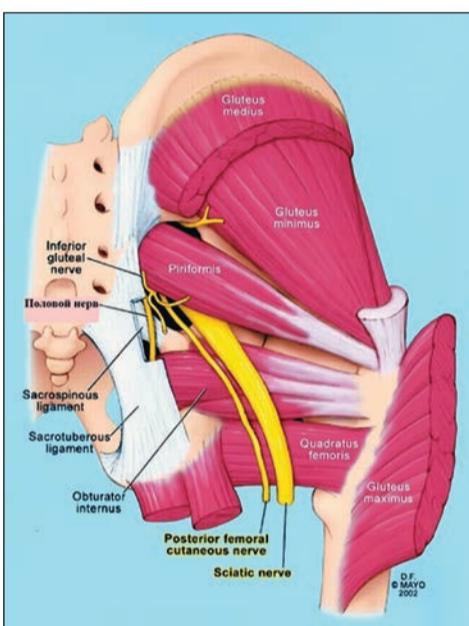


Рис. 3. Анатомія соромітного нерва

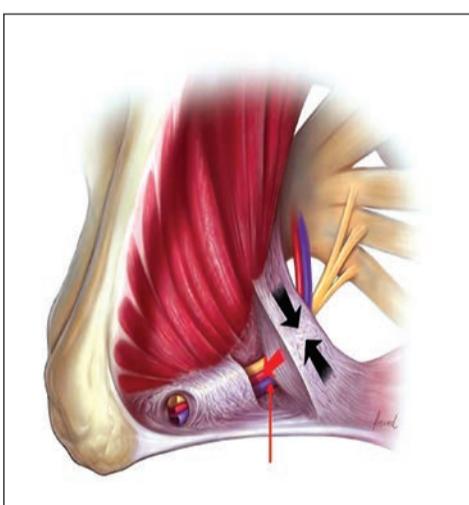


Рис. 4. Компресія соромітного нерва в каналі Алкова

і неодноразово приймати антибактеріальну терапію, яка не приносить очікуваного ефекту. Зазначені фахівці часто незнайомі з цією патологією, щоб запідозрити її та направити пацієнта до невролога. Але й для неврологів діагностика нейропатії соромітного нерва не завжди є простою.

Причинами цієї мононейропатії можуть бути: пошкодження статевого нерва під час пологів чи хірургічних втручань, їзда на велосипеді чи верхи на коні, міофасціальний синдром (стискання нерва внаслідок гіпертонусу грушеподібного м'яза), компресія статевого нерва (рис. 3) в каналі Алкова (рис. 4), компресія пухлиною, герпесвірусна інфекція тощо.

Основним симптомом нейропатії статевого нерва є біль в одній або більше ділянках, що іннервуються соромітним нервом або його гілками: пряма кишка, задній прохід, уретра, промежина, геніталії. Біль частіше за все характеризується як пекучий та може супроводжуватися парестезіями (поколювання, «повзання мурашок», відчуття чужорідного тіла в прямій кишці, піхві, сечівнику), гіперестезією та алодінією. Характерною ознакою болю при нейропатії статевого нерва є його посилення в положенні сидячи і зменшення при використанні холоду. Нерідкими є секулярні розлади, біль при статевому акті, біль і утруднення при дефекації та сечовипусканні, нетримання сечі, закреп тощо.

Для спрощення діагностики нейропатії статевого нерва були розроблені Нантські критерії (J.J. Labat et al.):

- біль локалізується в зоні іннервациї статевого нерва;
- біль переважно виникає в положенні сидячи;

- біль не викликає порушення сну;
- відсутність значного зниження чутливості;
- блокада статевого нерва усуває більовий синдром.

Рідше в практиці лікарів можуть зустрічатися нейропатії інших нервів, що іннервують тазову область, зокрема статево-стегнового (n. genitofemoralis), клубово-пахового (n. ilioinguinalis), клубово-підчеревного (n. iliohypogastricus), верхнього та нижнього сідничних нервів (nn. gluteus superior et inferior) тощо. Їх клінічна картина визначається зонами іннервaciї. Наприклад, при ураженні клубово-підчеревного нерва та статево-стегнового нервів біль локалізується у паховій ділянці, а сідничних – відповідно в області сідниць з порушенням функції сідничних м'язів.

Приблизно третину всіх випадків болю в області таза становить міофасціальний біль, що характеризується м'язовою дисфункциєю і формуванням локальних хворобливих ущільнень в уражених м'язах (тригерних точок). Найчастішою формою міофасціального тазового болю є синдром грушеподібного м'яза. Okрім болю у попереку, сідницях, промежині, стегновому суглобі він також може проявлятися диспареунією та еректильною дисфункцією. Для діагностики міофасціального болю зазвичай використовують провокаційний тест – створення додаткового напруження м'язу із одночасною його пальпацією, що дозволяє виявити тригерні точки. Що стосується синдрому грушеподібного м'яза, то на його користь може свідчити симптом Боне – виникнення гострого болю при виконанні внутрішньої ротації стегна. За необхідності до діагностичного плану додають МРТ, КТ (для виключення інших причин) та електронейроміографію.

Наступною неврологічною причиною тазового болю доповідач назвав корінцевий синдром, але уточнив, що тазові болі по корінцевому типу викликає іритація лише корінців L1-2, тоді як при патології L5-S1 в області таза можуть бути відображені болі.

Й нарешті, ще однією окремою великою групою є склеротомні тазові болі, що розвиваються внаслідок ураження фасеткових суглобів, сакроілеального суглоба, зв'язок, сухожилків тощо. Локалізація такого болю залежить від анатомічного субстрату, при цьому його поширення відбувається у межах склеротомів, що не співпадають із міо- чи дерматомами. Склеротомні болі зазвичай характеризуються як пекучі, нюочі, глибинні, розлиті (пацієнт показує місце болю долонею).

! Терапія тазового болю завжди є комплексною та залежить від механізмів його виникнення. Основною лікування у більшості випадків стають НПЗП, що ефективно додають біль та запалення. Серед представників цього класу доповідач відзначив лорноксикам (Ксефокам), що одночасно з потужним аналгетичним ефектом характеризується гарним профілем безпеки.

Це зумовлено оптимальним співвідношенням пригнічення двох форм циклооксигеназ – ЦОГ-1 та ЦОГ-2 (J. Berg et al., 1999), що забезпечує мінімальний ризик як гастроінтестинальних, так і серцево-судинних побічних ефектів. До того ж Ксефокам представлений у кількох лікарських формах (таблетки, таблетки швидкої дії та розчин для ін'єкцій), що дозволяє обрати оптимальний варіант для кожного клінічного випадку. Варто відзначити, що дія Ксефокам Рапід розпочинається настільки ж швидко, як у випадку парентерального введення (максимальна концентрація в крові досягається вже через 30 хвилин), що важливо у випадку інтенсивного гострого болю (рис. 5).

При невропатичному болі за умови недостатньої ефективності НПЗП призначають антиконвульсанти, проводять блокади уражених нервів під контролем ультразвуку. З метою покращення регенерації нервів та додаткового зменшення болю застосовують вітаміни групи В та піримідинові нуклеотиди (Келтікан). При міофасціальних синдромах в схему лікування включають міорелаксанти, локальні ін'єкції анестетиків, глюкокортикоїдів, ботулотоксіну в заціавлені м'язі. Додатково в окремих випадках можуть використовуватися венотоніки, препарати для покращення мікроциркуляції (нікотінова кислота, пентоксифілін) тощо.

Для покращення ефекту фармакотерапії при тазовому болі її комбінують з немедикаментозними методами, такими як лікувальна фізкультура, постізометрична релаксація, фізіотерапія, бальнеотерапія. В деяких випадках, наприклад при доведенні компресії нерва і відсутності ефекту від консервативного лікування, розглядають доцільність хірургічного лікування.

Підготувала Наталя Міщенко

UA/XEF/1016/0065

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»

ДАЙДЖЕСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Препарат для лікування рассеянного склероза повышает риск развития колоректального рака

Митоксантрон (Mitoxantrone) – препарат, подавляющий иммунную систему снижением активности Т- и В-клеток, а также макрофагов, которые предположительно атакуют миелин. Лекарственное средство было одобрено для сокращения рецидивов при агрессивной форме рассеянного склероза (РС) у больных, не отвечающих на другие виды терапии. Согласно результатам более ранних исследований, кроме серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы применение митоксантрона ассоциировалось с повышенной вероятностью развития острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

В настоящем исследовании M. Buttman из Вюрцбургского университета (Германия) и соавт. изучили возможную ассоциацию между митоксантроном и риском развития рака. Проанализировав медицинские данные больных, проходивших лечение на клинической базе Центра рассеянного склероза в период 1994-2007 гг., ученые выявили 676 лиц с РС, принимавших митоксантрон. За средний период наблюдения 8,7 года у 37 (5,5%) больных на фоне приема препарата развился рак (в том числе рак молочной железы, колоректальный рак и ОМЛ). При сравнении заболеваемости

раком у пациентов с РС, получавших терапию исследуемым препаратом, с данными общей популяции Германии, специалисты обнаружили 10-кратное увеличение вероятности развития ОМЛ и 3-кратное – колоректального рака. Не было выявлено влияния лекарственного средства препарата на частоту других онкологических заболеваний. У 3 из 4 участников с ОМЛ, возникшим на фоне приема митоксантрона, лечение было успешным, без летальных исходов на момент окончания исследования. За период наблюдения 3 из 7 больных колоректальным раком умерли. Ученые считают, что подобный результат может свидетельствовать о повышенной опасности данного заболевания для пациентов с РС, получающих митоксантрон, по сравнению с ОМЛ. У больных, которые начали принимать митоксантрон в старшем возрасте, риск развития онкологического заболевания был выше. Однако кумулятивное свойство препарата, а также фактор применения других лекарственных средств, подавляющих иммунную систему, не влияли на указанный риск.

В случае подтверждения полученных результатов в дополнительных исследованиях M. Buttman считает необходимым проведение колоноскопии с целью скрининга на наличие признаков колоректального рака у пациентов с РС, принимающих митоксантрон.

Buttmann M., Seuffert L., Mader U. et al. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis. doi:10.1212/WNL.000000000002745 Neurology, 11 May 2016. abstract.
Medical News Today MS drug may raise colorectal cancer risk. 12 May 2016.

Сравнительная эффективность леветирацетама, вальпроата и карбамазепина у пожилых пациентов с впервые диагностированной эпилепсией: подгрупповой анализ рандомизированного открытого исследования KOMET

Выбор противоэпилептических препаратов для пациентов пожилого возраста является особенно сложной задачей, в частности, из-за возрастных физиологических изменений, которые влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Так, у пожилых людей обычно снижены печеночный метаболизм препаратов, почечная экскреция и связывание с белками плазмы крови из-за уменьшения концентрации альбумина. В связи с этим не вызывает удивления четкая корреляция между возрастом и частотой побочных реакций. Кроме того, очень актуальной в пожилом возрасте становится проблема межлекарственных взаимодействий, как по причине снижения метаболизма в печени, так и политетерапии, которая имеет место у большинства пациентов этой возрастной группы из-за наличия хронических сопутствующих заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистых. Однако, несмотря на актуальность проблемы, до настоящего времени проведено немного клинических испытаний по оценке эффективности и переносимости противоэпилептических препаратов в качестве стартовой монотерапии эпилепсии у пациентов пожилого возраста.

Этот post-hoc подгрупповой анализ данных открытого рандомизированного 52-недельного исследования KOMET был посвящен сравнению эффективности леветирацетама (LEV) с вальпроатом натрием длительного высвобождения (VPA-ER) и карбамазепином с контролируемым высвобождением (CBZ-CR) в виде монотерапии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с впервые диагностированной эпилепсией. Пациенты были рандомизированы в группы стандартной противоэпилептической терапии (VPA-ER или CBZ-CR на усмотрение врача) и терапии LEV. Первичной конечной точкой было время до прекращения лечения (удержания на терапии). Поскольку исследование KOMET не было изначально спланировано для проведения подгруппового анализа по возрасту, этот анализ следует рассматривать как поисковый (Основная цель поисковых исследований – найти направление решения проблемы. – Прим. редактора).

В анализ было включено 308 пациентов, которые в рамках двух ветвей исследования были рандомизированы в группы LEV ($n=48$) или VPA-ER ($n=53$) и LEV ($n=104$) или CBZ-CR ($n=103$). Средний возраст участников исследования составил 69,6 года с диапазоном 60,2-89,9 года (популяция intention-to-treat $n=307$).

Отношение рисков (OP) по времени до прекращения лечения для LEV по сравнению со стандартной противоэпилептической терапией составило 0,44 (95% ДИ 0,28-0,67); для LEV vs VPA-ER – 0,46 (0,16-1,33); для LEV vs CBZ-CR – 0,45 (0,28-0,72). Частота прекращения лечения за 12 мес составила: для LEV по сравнению со стандартной противоэпилептической терапией – 20,4 vs 38,7%; для LEV vs VPA-ER – 10,4 vs 23,1%; для LEV vs CBZ-CR – 25,0 vs 46,6%.

Время до первого приступа было сопоставимым для всех сравниваемых групп: LEV vs стандартные препараты (OP 0,92; 95% ДИ 0,63-1,35); LEV vs VPA-ER (0,77; 0,38-1,56) и LEV vs CBZ-CR (1,02; 0,64-1,63).

Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 76,2; 67,3 и 82,5% пациентов в группах LEV, VPA-ER и CBZ-CR соответственно. Частота прекращения лечения в связи с НЯ составила 11,3; 10,2 и 35,0% в группах LEV, VPA-ER и CBZ-CR соответственно.

Таким образом, согласно результатам этого анализа время до прекращения лечения (удержание на терапии) было значительно большим для леветирацетама по сравнению со стандартными противоэпилептическими препаратами. Этот вывод был в большей степени обусловлен результатами сравнения с карбамазепином, что, вероятно, связано с более благоприятным профилем переносимости леветирацетама по сравнению с ним. В целом результаты этого post-hoc анализа позволяют предположить, что леветирацетам может быть подходящим вариантом для стартовой монотерапии впервые диагностированной эпилепсии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет.

Pohlmann-Eden B., Marson A.G., Noack-Rink M. et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. *BMC Neurol.* 2016 Aug 23; 16(1): 149.

Клиническая эффективность и безопасность леветирацетама в качестве дополнительной терапии при рефрактерной эпилепсии у детей

Эпилепсия считается одним из самых распространенных заболеваний нервной системы у детей, при этом дети

составляют примерно четверть от всех пациентов с эпилепсией в мире. К сожалению, в 20-30% случаев детская эпилепсия демонстрирует рефрактерный характер, несмотря на адекватную регулярную противоэпилептическую терапию. Это обуславливает необходимость поиска новых препаратов для ее лечения. Однако следует учитывать тот факт, что к противоэпилептическим средствам для детей выдвигаются более жесткие требования по безопасности и переносимости, чем для взрослых.

Такие преимущества леветирацетама, как высокая биодоступность (100%), низкий уровень связывания с белками плазмы крови (<10%), стабильная концентрация в крови в течение 48 ч, отсутствие метаболизма в печени и взаимодействий с другими противоэпилептическими препаратами, а также отсутствие влияния на электролитный баланс позволяют рассматривать его как идеального кандидата для второй линии противоэпилептической терапии у детей.

В этом исследовании леветирацетам был назначен в качестве дополнительной терапии 65 детям с рефрактерной эпилепсией (в возрасте от 1 года и 3 мес до 12 лет). Через 3, 6 и 12 мес терапии оценивали клинический ответ, результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ) и частоту нежелательных явлений.

Через 3, 6 и 12 мес частота достижения полного контроля эпилепсии составила 6,9; 10,3 и 3,4% соответственно, а частота ответа на терапию – 44,8; 58,6 и 39,6%. Улучшение показателей ЭЭГ отмечено у 65,5% пациентов, что положительно коррелировало с клинической эффективностью ($r=0,436$; $p=0,001$). Уровень удержания на терапии к концу года лечения составил 89%. Нежелательные явления отмечены у 3% детей (дисфория, психические и поведенческие нарушения).

Таким образом, в этом исследовании леветирацетам, назначенный в качестве дополнительной терапии при рефрактерной эпилепсии у детей, продемонстрировал быстрый и очевидный положительный эффект с минимальной частотой нежелательных явлений.

Chen J., Liu X.M., Yue X., Chen S.Z. 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.

Постинсультная эпилепсия: настоящее и будущее

Инсульт является одной из наиболее распространенных причин развития эпилепсии у лиц старшего возраста. Больные с постинсультной эпилепсией отличаются в некоторых отношениях от пациентов с другими формами структурно-метаболической эпилепсии, в частности, по возрасту, связанной с возрастом чувствительностью к побочным эффектам противоэпилептических препаратов, необходимости учета межлекарственных взаимодействий в связи с вторичной профилактикой инсульта. Обнадеживает тот факт, что в последнее время проводится активное изучение постинсультной эпилепсии. В связи с этим заслуживают особого внимания три момента.

Во-первых, в ходе крупных проспективных исследований были установлены частота возникновения и факторы риска развития постинсультной эпилепсии в условиях современного лечения инсульта. Так, наиболее важными факторами риска являются тяжесть инсульта, его локализация в коре головного мозга, молодой возраст и наличие кровоизлияния.

Во-вторых, несмотря на то что все еще необходимо дальнейшее изучение, эпидемиологические исследования указывают, что риск постинсультной эпилепсии можно снизить, например, с помощью применения статинов.

В-третьих, появляется все больше исследований по лечению и прогнозу постинсультной эпилепсии. Леветирацетам и ламотриджин могут быть эффективными и хорошо переносимыми вариантами лечения для этой категории больных. При их применении ремиссия достигается по меньшей мере у такого же количества пациентов, как и при других формах эпилепсии, но при этом указанные препараты имеют преимущества в отношении переносимости. Так, например, в исследовании Consoli и соавт. (2012) при сопоставимой с карбамазепином замедленного высвобождения эффективности леветирацетам характеризовался значительно меньшей частотой когнитивных побочных эффектов у пациентов с постинсультной эпилепсией.

И наконец, новые модели постинсультной эпилепсии на животных, такие как фототромботический инсульт, дают надежду на более четкое понимание эпилептогенеза этой формы эпилепсии в ближайшем будущем.

Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016 Sep; 9 (5): 424-35.

Подготовила Наталья Мищенко

LEVI-PUB-092016-01

ЛЕВИЦИТАМ
леветирацетам

ЛЕВІЦИТАМ
леветирацетам

ЛЕВІЦИТАМ 500
1 таблетка містить: леветирацетаму 500 мг
30 таблеток

ЛЕВІЦИТАМ 250
1 таблетка містить: леветирацетаму 250 мг
30 таблеток

ЛЕВІЦИТАМ розчин оральний 100 мг/мл
Флакон 300 мл в комплекті з пір'єм шприцом 10 мл

ЛЕВІЦИТАМ розчин оральний 100 мг/мл
Флакон 300 мл в комплекті з пір'єм шприцом 10 мл

• Доказанная эффективность при парциальных и генерализованных (в том числе миоклонических) типах припадков^{1, 2}

• Достоверно уменьшает частоту припадков у взрослых в комплексной терапии рефрактерной эпилепсии^{3, 4}

• Благоприятный профиль безопасности⁵

• Один из самых доступных по цене леветирацетамов в Украине⁶

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕВІЦИТАМ. Действующее вещество: леветирацетам. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 250 мг или 500 мг. Раствор оральный 100 мг/1 мл. Фармакотерапевтическая группа: Противоэпилептические средства. Леветирацетам. Фармакологические свойства: Леветирацетам влияет на внутриклеточном уровне Ca²⁺ путем частичного подавления канала N-типа и селективного блокирования Ca²⁺-чувствительных протеинкиназ. Он подавляет также ГМКН и глицинерегулируемого тока, обусловленное действием цинка и карбоната, а также связи со специфическими участками в тканях мозга, несмотря на наличие белок синтетических белков ZA, который участвует в слиянии везику и высвобождении нейротрансмиттеров. Показания: Монотерапия (препарат первого выбора) при лечении: парциальных припадков со вторичной генерализацией или без тараки у взрослых и детей старше 16 лет, у которых впервые диагностирована эпилепсия. Как дополнительная терапия при лечении: парциальных припадков со вторичной генерализацией или без тараки у взрослых и детей старше 6 лет (для таблеток), больных эпилепсией: миоклонических судорог у взрослых и детей старше 12 лет, больных эпилепсией: генерализованного тонико-клонического припадков у взрослых и подростков старше 12 лет, больных идиопатической генерализованной эпилепсией. Противопоказания: Побочные реакции (действия). Сонливость; головная боль, головокружение, тревожность, судороги, трепет, нарушение равновесия, депрессия, враждебность, агрессивность, тревожность, бессонница, нервозность, раздражительность, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, анорексия (при совместном применении с топиком), вертиго, назофоринит; кашель, кожная сыпь, астения/утомляемость, др. Категория отпуска: По рецепту. РП № 01.02.2016 №53; раствор оральный: №УА/1396/01/02/Приказ МЗ Украины от 01.02.2016 №53; раствор оральный: №УА/1396/01/02/Приказ МЗ Украины от 16.02.2016 №197. Противопоказания: Фарма Старт, Украина, 03124, г. Киев, ул. Лепсе, 8. «Фарма Старт» является частью швейцарской фармацевтической компании «Асико Фарма АГ». Полная информация находится в инструкции по медицинскому применению препаратов. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1. Lyseng-Williamson KA. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514. 2. Kojoic M., Cordivari C., Bhatia K. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;1(1):47-62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324-6. 4. Tonkabon S.H., Ghazavi M., Karimzadeh P. et al. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324-6. 6. Еженедельник «Аптека», http://www.apteka.ua

LEV-IUB-032016-007

Швейцарское качество, украинская цена

ООО Фарма Старт | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина
Компания Acino Group, Швейцария
Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino-pharma.com

acino

НЕОГАБІН

п р е г а б а л і н



• Доведена ефективність при нейропатичному болю^{1,2}, фіброміалгії^{3,4} і генералізованому тривожному розладі^{5,6}

• Доведена біоеквівалентність оригінальному прегабаліну⁷

• Один з найдоступніших за ціною прегабалінів в Україні⁸



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату НЕОГАБІН 75, 100. Дюча речовина. Прегабалін. Лікарська форма: Капсули по 75 мг або по 150 мг. Фармакологічна група: Протиепіліптичні засоби. Фармакологічні властивості: Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею (альфа-2-депта-блок) потенціалозалежних кальцевих каналів у центральній нервовій системі. Показання: Нейропатичний біль, Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. Протипоказання: Гіперчувствливість до дючої речовини або будь-якої із допоміжних речовин. Побічні реакції: Запаморочення, сонливість, посилення апетиту, спутаність свідомості, дезорієнтованість, ейфорічний настрій, зниження підбудови, безсоння, атаксія, порушення координат, порушення рівноваги, розлади уваги, погріщення пам'яті, трепор, дизартрія, парестезія, седація, в'ялість, головний біль, літерарія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертиго, блівлення, запор, сухість у роті, метеоризм, гастроenterіт, еректильна дисфункция, імпотенція, периферичний набряк, набряки, порушення ходи, відсутність стіннини, втома, збільшення маси тіла тощо. Категорія відпуску: За рецептом. Р. П. МОЗ України: №УА/1370/2/01/02; Наказ МОЗ України від 27.06.2014 №437. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компанії Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходитьться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних фармацевтичних працівників, для розширення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Arizz J.C. et al. BMC Neurology 2008; 8:33. 2. Dworkin RH, et al. Neurology 2003; 60: 1274–83. 3. Crofford L.J. et al. Pain 2008; 136(3):49–51. 4. Arnold L.M. et al. J Pain. 2008 Sep; 9(9):792–805. 5. Rickards 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 оцінкою біоеквівалентності лікарських препаратів. Код дослідження: PRG-FS. Заключний звіт, 2014, стор. 8. 8. Тижневник «Аптека», www.apteka.ua

Швейцарська якість, українська ціна

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



Новини ХХ Міжнародного конгресу з питань хвороби Паркінсона та рухових розладів

Щороку фахівці з неврології та суміжних дисциплін збираються разом, щоб дізнатися результати останніх клінічних досліджень і обговорити нові можливості лікування рухових розладів, зокрема хвороби Паркінсона (ХП). Цього року ювілейний ХХ Міжнародний конгрес з питань хвороби Паркінсона і рухових розладів, що відбувся 19-23 червня у м. Берліні, зібрав понад 5 тисяч учасників із 86 країн світу, на ньому було представлено для обговорення понад 2200 наукових тез і доповідей. Традиційно в цьому авторитетному міжнародному медичному форумі взяли участь і провідні українські фахівці, які люб'язно погодилися поділитися з нашими читачами новинами та своїми враженнями від Конгресу.

Професор кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Тетяна Миколаївна Слободін:



— Неважаючи на чітку клінічну визначеність рухових проявів ХП, які є основою для постановки діагнозу, ця патологія є неймовірно гетерогенною як на ранніх, так і на пізніх стадіях розвитку. Протягом останніх десятиліть триває дискусія щодо виділення окремих підтипов ХП, які були б корисними з прогностичної та терапевтичної точкою зору. Зокрема, при тих чи інших клінічних варіантах хвороби слід обирати одні препарати для симптоматичної (замісної) терапії і категорично уникати інших, щоб запобігти появлі таких підступних побічних ефектів, як, наприклад, психози, імпульсивно-компульсивні розлади, вегетативні порушення. У процесі пошуку хворобомодифікуючих препаратів виділення підтипов ХП набуває ще більшого значення.

Нові терапевтичні мішенні при різних підтипах ХП. Можна припустити, що в основі розвитку окремих клінічних підтипов ХП лежать різні молекулярні й патобіохімічні механізми, які можуть бути мішенню для нових терапевтичних стратегій. Цього року на ХХ Міжнародному конгресі з питань хвороби Паркінсона і рухових порушень цій темі були присвячені окремі секції, під час засідання яких доповідали Brit Mollenhauer, Christina Lill i Norbert Brueggemann (Німеччина), Timothy Lynch (Ірландія), Susan Fox i Connie Marras (Канада).

Наприклад, при формі ХП, що зумовлена мутацією гена LRRK2, який кодує збагачену лейциновими повторами протеїнкіназу-2, спостерігається надмірний синтез цього протеїну, що порушує автофагію зміненого α -синуклеїну і сприяє його накопиченню в нейронах із подальшим формуванням тілцея Леві. Спираючись на ці знання, науковці продовжують досліджувати препарат PF457, який є блокатором зазначененої кінази та інгібітором агрегації α -синуклеїну.

Як іще одну потенційну терапевтичну мішень для лікування ХП розглядають так званий модулятор α -синуклеїну — глікоцереброзидазу (GBA). За певних мутацій у GBA-гені відбувається зниження активності GBA з подальшою акумуляцією патологічного α -синуклеїну. ХП поділяє цю мутацію з хворобою Гоше. Відомий у лікуванні хвороби Гоше препарат імігліцераза, що підвищує активність GBA, можна розглядати як потенційний препарат для лікування ХП.

Біохімічні дослідження підтверджують, що блокування дозрівання GBA створює умови для накопичення α -синуклеїну в нейронах при ХП. При цьому протидашльовий засіб амброксол, що на сьогодні тестують для лікування хвороби Гоше, може виявитися дивовижною нейропротекторною захищкою для лікування цього підтипу ХП. Амброксол здатний виконувати роль «шаперонів» для GBA, сприяючи формуванню її зрілих форм, що дозволяє сподіватися на його здатність перешкоджати відкладенню в мозку токсичного α -синуклеїну при ХП.

Зацікавленість дослідників також викликає екзенатід — препарат для контролю рівня глюкози при діабеті, що впливає на рецептори глюкагоноподібного пептиду-1. Експериментальні дослідження продемонстрували його нейротрофічний ефект стосовно дофамінових нейронів.

Ще один несподіваний препарат на горизонті лікування ХП — блокатор кальцієвих каналів ісрайдіпін, який сьогодні використовують як гіпотензивний засіб. Зараз триває третя стадія його досліджень як потенційного нейропротектора.

Немоторні симптоми у виділенні підтипів ХП. В останні роки особливе зацікавлення викликає виділення клінічних підтипів ХП з урахуванням не тільки рухових симптомів, а й немоторних проявів. Раніше дослідження здебільшого були присвячені вивченню природи немоторних симптомів при tremor-домінуючому і нетреморному варіантах ХП. Зазвичай на ранніх етапах нетреморного варіанта ХП спостерігали вегетативні порушення, а на пізніх стадіях обох варіантів — когнітивні порушення. Пізніше патологічні й нейровізуалізаційні дослідження забезпечили наявність істотних доказів для фундаментальних біологічних відмінностей між tremor-домінуючим і акинетико-ригідним варіантом з порушенням ходи й рівноваги, що відрізняється більш дифузним нейродегенеративним процесом із зачленням не лише дофамінергічних, а й інших медіаторних систем, а також пов'язаний не тільки із розвитком α -синуклеїнової, а й амілоїдної депозиції. Подальше вивчення немоторних симптомів при різних рухових варіантах ХП показало, що підтипи хвороби є типовими фенотипами в багатовимірному спектрі, сформованому різними патологічними процесами, що існують одночасно. Як показують зіставлення патофізіологічних досліджень і фенотипічних проявів у хворих на ХП, наявність немоторних симптомів визначає шляхи поширення патологічного процесу за одним із трьох варіантів: стовбурово-домінуючого, що починається із зачленення стовбурових структур із переважанням у клініці порушень сну (поведінкових порушень у фазу швидких рухів очей) та норадренергічних вегетативних розладів; лімбічного (з аносмією, депресією, тривогою, центральним болем, зниженням ваги); когнітивно-домінуючого (з пізнім початком, амнестичним когнітивним дефіцитом, апатією, тривогою, падіннями).

Завідувач кафедри неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук Геннадій Сергійович Московко:



— Надзвичайна зацікавленість неврологічної спільноти Конгресом з питань хвороби Паркінсона і рухових розладів зумовлена не тільки стрімким зростанням поширеності цієї патології у популяції, а й тим, що на сьогодні вже можна говорити про остаточне формування окремої субспеціальності в неврології. В більшості країн світу діє розвинена мережа спеціалізованих практичних і наукових медичних закладів, які поглиблено вивчають патологію рухової сфери (головним чином ХП) і надають високоспеціалізовану допомогу цьому контингенту пацієнтів. Наявність значного обсягу інформації з цієї теми, специфічних методів обстеження, особливо щодо ведення хворих, необхідність зачленення суміжних спеціальностей (психіатрії, нейрохірургії, нейробіології тощо) змушують викремлювати цю високоспеціфічну галузь із загальної неврології.

На жаль, в Україні проблемою рухових розладів і ХП опікуються лише окремі ентузіасти, не маючи організаційної підтримки. Внаслідок цього ми досі відстаемо від світових стандартів щодо якості й повноти надання допомоги хворим, не кажучи про рівень наших наукових досягнень у цій галузі. Втім, я впевнений, що новини з Конгресу виявляться цікавими для українських неврологів і стимулюватимуть інтерес до проблеми рухових розладів.

Падіння при ХП. Цікаву інформацію щодо частоти і факторів ризику падінь при ХП представили доктор Kelvin Chou (США) з колегами. Проаналізувавши бази даних 12 спеціалізованих центрів із проблемами ХП, вони з'ясували, що значна кількість пацієнтів стикається



International Parkinson and Movement Disorder Society

з проблемою падінь уже на ранній стадії захворювання. Так, в аналіз було включено 1741 хворого з ранньою стадією ХП, серед яких про наявність падінь на самому початку дослідження повідомили 132 хворих, а протягом наступних 3-6 років – уже 691 пацієнт, тобто приблизно 40% когорти.

Серед 132 хворих, що скаржилися на падіння на початку дослідження, 95 (72%) мали повторні епізоди протягом подальшого спостереження, отже, наявність анамнезу падінь у таких хворих була визнана предиктором для виникнення в майбутньому. Крім того, серед факторів ризику падінь виявилися застосування селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну та гірша оцінка амбулаторної мобільності пацієнта за шкалою UPDRS. Цікаво, що чоловіки мали менший ризик падінь, проте цей показник був суттєво пов'язаний із віком. Так, після досягнення чоловіками 80 років цей показник був гіршим, ніж у жінок.

Коментуючи цю доповідь, професор Michael S. Okun (США) зазначив, що клініцисти мають звернути увагу на те, що рання стадія ХП не гарантує відсутності падінь у пацієнтів. На його думку, більшість практичних лікарів не приділяють належної уваги запобіганню падінням у цієї підгрупи хворих. Водночас раннє виявлення факторів ризику, оптимізація медикаментозної терапії та спільні зусилля міждисциплінарної команди, що охоплює також і реабілітологів, здатні потенційно зменшити частоту падінь.

Немоторні симптоми при ХП. Дослідження, яке представила Catherine Hurt (Велика Британія), виявило, що майже всі пацієнти із ХП мають нерухові симптоми, пов'язані із захворюванням, які значною мірою позначаються на якості життя. Водночас щонайменше половина хворих не повідомляють про них своїм лікарям.

Найбільш частим немоторним симптомом ХП були імперативні позиби до сечовипускання, що спостерігалися у 65% опитаних. Також фіксувалися ніктурія (у понад 200 пацієнтів), нудота, закрепи, біль нез'ясованого генезу, інсомнія та синдром неспокійних ніг (кожне у більш як 150 пацієнтів), підтікання сечі, ускладнене ковтання, неповне випорожнення кишечника, ускладнений статевий акт і марення (кожне у понад 100 пацієнтів).

Пацієнти переважно не повідомляли про такі симптоми, як знижене чи підвищene лібідо та ускладнення під час статевого акту. До основних причин, через які пацієнти із ХП не повідомляли про немоторні симптоми, доповідач віднесла такі: нерозуміння пацієнтами зв'язку симптомів із ХП, сприйняття їх як невід'ємної частини повсякденного життя та зневіра стосовно того, що з ними можна щось вдягти. Так, один пацієнт не повідомив про свої немоторні симптоми лікарю через те, що боявся можливих змін у лікуванні.

З метою покращення виявлення немоторних симптомів у пацієнтів із ХП варто використовувати спеціальний опитувальник, а також інформувати пацієнтів про можливість появи таких симптомів та ефективні методи їх лікування. Деякі учасники дискусії піддали сумніву доцільність застосування такого опитувальника у хворих із ранніми стадіями ХП через те, що це може нагадати пацієнтам про безліч проблем, з якими вони зіткнуться на розвинених стадіях захворювання. Проте слід візнати, що немоторні прояви дуже поширені вже на ранніх стадіях хвороби і негативно впливають на якість життя, через що мають бути якомога раніше виявлені та за можливості – скориговані.

Генетичні передумови ХП. Більшість сподівань стосовно з'ясування причини виникнення ХП пов'язані з генетикою, тому генетичним дослідженням на Конгресі було приділено чимало уваги. В роботі, яку презентував доктор Kin Y. Mok (Велика Британія), було виявлено зв'язок делеції на 22-й хромосомі з ХП. Дослідники знайшли делецію сегмента 22q11.2 у 8 із 9387 зразків ДНК пацієнтів із ХП та не виявили її в жодному із 13 800 зразків у контрольній групі. Така генетична вада переважала в осіб із раннім початком ХП. Саме через це головний дослідник доктор

Nicholas Wood (Велика Британія) вважає, що, незважаючи на рідкість цієї мутації, її виявлення може бути корисним для прогнозування ранньої форми ХП.

Слід зауважити, що в цьому локусі 22-ї хромосоми розташовано близько 30 генів, і ця делеція асоціюється не тільки з ХП, а й із шизофренією та іншими психічними розладами. «Цікаво встановити, чи є щось спільне між шизофренією та руховими розладами», – сказав під час свого виступу доктор Wood і додав, що фермент COMT (катехол-О-метилтрансфераза), ген якої знайдено всередині цього регіону, має стосунок як до шизофренії, так і до ХП. У свою чергу, доктор Eng King Tan (Сінгапур), коментуючи цю роботу, наголосив, що відомо багато генів, які асоціюються із ризиком розвитку ХП, однак ця знахідка незвичайна тим, що характеризується відсутністю цілого регіону хромосоми. Він упевнений, що в деяких пацієнтів із шизофренією та руховими розладами є недіагностована ХП, проте лікарі зазвичай розцінюють моторні симптоми у цих пацієнтів як побічні явища лікування шизофренії.

Завідувач неврологічного відділення Одеської обласної клінічної лікарні, кандидат медичних наук Ірина Вілівна Хубетова:



– **Проект MDS Gene.** Значний інтерес в учасників конгресу викликала презентація першої в історії генетичної номенклатури MDS Gene, що зібрала усі відомі сьогодні генетичні варіанти й відповідні їм клінічні фенотипи таких рухових розладів, як ХП, пароксимальні рухові розлади, сімейний кальциноз головного мозку. Наявність такої бази даних сприятиме більш точній діагностиці рухових розладів і виведе клінічні дослідження в цій галузі на новий рівень.

Роль SOD1 у патогенезі ХП. Наукі відомо, що відкладення білка супероксиддисмутази (SOD) в нервових клітинах викликає нейродегенеративне захворювання, яке має назву «бічний аміотрофічний склероз», а надмірне накопичення α -синуклеїну (у вигляді тілець Леві) – втрату нейронів при ХП. Benjamin Trist і його колеги з Австралії та Франції вирішили з'ясувати, чи існує зв'язок між агрегацією SOD1 і втратою нейронів при ХП. Учені досліджували речовину головного мозку після смерті хворих на ХП і виявили, що в останніх порівняно з контрольними зразками від осіб без ХП відповідного віку більш поширені білкові агрегати SOD1 у характерних для ХП ділянках мозку (у 5 разів більше в чорній субстанції і в 2,5 раза – у блакитній плямі).

Коментуючи це дослідження, професор Jeffrey Kordower зазначив, що відкладення SOD1 з'являються незалежно від α -синуклеїну, і вченім іще належить визначити: ця агрегація є первинним чи вторинним патологічним процесом. Утім ця робота показує, що за втрату нейронів при ХП можуть нести відповідальність кілька патологічних процесів.

Патофізіологія і лікування шийної дистонії. Roxana Burgci з колегами з'ясували механізм ефективності антихолінергічних препаратів при м'язовій дистонії, які протягом десятиліть призначають таким пацієнтам. Учені виконували функціональну магнітно-резонансну томографію (МРТ) у 16 пацієнтів із шийною дистонією до лікування і після прийому одноразової дози антихолінергічного препарату тригексифеніду. Отримані дані вони порівняли з результатами МРТ 16 здорових досліджуваних. В осіб із шийною дистонією спостерігалося зниження активності в середній лобовій звивині й первинній соматосенсорній корі, натомість прийомом препарату цю активність підвищував. Отже, виявляється, що антихолінергічні препарати, які традиційно використовують для симптоматичного лікування шийної дистонії, можуть діяти на кору головного мозку, а не на базальні ганглії, як вважалося раніше.

Коментуючи отримані результати, професор Hyder A. Jinnah зазначив, що як і будь-яке інше гарне дослідження, це дослідження більше ставить нових запитань, аніж дає відповідей – виявлені порушення активності головного мозку є причиною дистонії чи її наслідком; чи так само впливає препарат на функціонування мозку людей, які не мають дистонії; як можна використовувати нову інформацію для підвищення ефективності антихолінергічних препаратів під час лікування пацієнтів із дистонією?

Відповіді на ці та багато інших запитань ми сподіваємося отримати під час наступного ХІ Конгресу з питань хвороби Паркінсона та рухових розладів, що відбудеться у м. Ванкувері (Канада) в 2017 р.

Підготувала **Наталя Міщенко**

NEUR-PUB-092016-018

ПРАМІПЕКС
п р а м і п е к с о л

- **Доведена ефективність в монотерапії на ранніх стадіях і в комбінованій терапії з леводопою на пізніх стадіях хвороби Паркінсона¹**
- **Достовірно зменшує моторні ускладнення²**
- **Один з найдоступніших за ціною праміпексолів в Україні³**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПРАМІПЕКС. Дюча речовина. Праміпексол. Лікарська форма. Таблетки 0,25 мг і 1 мг. Фармакотерапевтична група. Допамінери. Агоністи допаміну. Фармакологічні властивості. Допаміновий агоніст з високо селективністю та специфічністю щодо допамінових рецепторів D₁ та D₃-рецепторами, відзначається повною внутрішньою активністю. Поглибле паркінсонічні рухові порушення шляхом стимулізації допамінових рецепторів сірватки (мускулатури). Праміпексол приносить синтез, вивільнення та обіг допаміну. **Показання.** Лікування симптомів ідопатичного/хвороби Паркінсона у дорослих як монотерапія (без леводопи) або у комбінації з леводопою під час захворювання на пізні стадії, коли ефект леводопи знижується або стає нестійким і виникає коливання терапевтичного ефекту (феномен «віклюнена-зилччани»). Симптоматичне лікування дірапатичного синдрому нестійкінніх осіб під помірною дозою леводопи. **Протипоказання.** Гіперчувствливість до праміпексолу або до будь-якого іншого компонента препарату. **Побічні реакції.** Порушення сну, симптоми розладу контролю над спонуканням та компульсивна поведінка, сплатність, спідометрії, галюцинації, безсонця, запаморочення, дискинезія, сонливість, головний біль, порушення зору, включаючи диплопію, нечіткість зору і погрідення гостроти зору, артеріальна гіпотензія, нудота, запор, бліяння, втомливання, периферичні набряки, зменшення маси тіла, включно з зниженням апетиту тощо. **Категорія відпуску.** За реєстом: Р. П. МОЗ України: №UA/13248/01/01/01/02/05; Наказ МОЗ України від 06.09.2013 №783. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старп», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Фарма Старп» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходитьться в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для медичних установ та лікарів.** Для розповсюдження на семінарів, конференціях, симпозіумах з медичною тематикою. **1.** Stowe R.L., Ives N.J., Clarke C. et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2). 2. Summary of the recommendations of the ENS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease // European Journal of Neurology 2013, 20: 5–15. 3. Тижневник «Аптека», www.apteka.ua

Швейцарська якість, українська ціна
 ТОВ Фарма Старп | бульвар Івана Лепсе, 8 | Київ | 03124 | Україна
 Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

РІЗОПТАН®

ризатріптан



- Швидко та ефективно позбавляє від нападу мігрені¹⁻³

- Доведена біоеквівалентність оригінальному ризатріптану⁴

- Один з найдоступніших за ціною ризатріптанів в Україні⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІЗОПТАН®. Дюча речовина: ризатріптан; 1 таблетка містить ризатріптану бензоату 14,53 мг у перерукуванні на ризатріптан 10 мг. Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: Засоби, що застосовуються при мігрені. Селективні агоністи 5-HT1-рецепторів серотоніну. Ризатріптан. Код ATX N02C C04. Фармакологічні властивості: Ризатріптан селективно з високою афінітетю залягається з рецепторами лініні 5-HT1B і 5-HT1D. Терапевтична активність ризатріпту при лікуванні мігреневого головного болю може бути пояснена його агностичним впливом на 5-HT1B та 5-HT1D екстракраниальні інтрацеребральні кровоносні судини, які вважається, розширяються під час нападу, і трічастих сенсорних нервів, які інервують їх. Активність рецепторів 5-HT1B та 5-HT1D може привести до звуження інтрацеребральних кровоносних судин, які викликають біль, і інгубування нейропептиду, що веде до зниження запалення чутливих тканей і зменшення передач центрального трігемінового болевого сигналу. Показання: Невідкладна терапія фази головного болю при нападах мігрені, з аурою або без. Протипоказання: Гіперчувствливість до ризатріптуна або будь-якої допоміжної речовини. Одночасне застосування з інгібіторами монаміноксидази (ММК) або застосування протиліхардиків та харчових добавок з моментом прийняття ризатріптуна не рекомендується. Встановлення кінотерапії коронарних артерій, після вживання ризатріптуна, може викликати аномії або зафіксовану безсимптомну ішемію, зрозумі та симптоми швидкій короткої серця або стеноїчади. Примітка: Захоронення периферичних кровоносних судин. Одночасне застосування ризатріптуна з іншими ліківими різиками (включаючи метепроліл) або іншими агоністами рецепторів 5-HT1B/1D. Побічні реакції: Бессоння, заламорочнення, сонливість, парестезія головного мозку, глізес, зниження розумової активності, серебрита, притискаюча, дискоффігурація, зухота, сухота у роті, бліяння, діарея, дисп'єза, пронесення, відсутність тяжкості, астенія, атома, біль у животі або грудях (разом зі скороченням для детальної інформації див. Інструкція для медичного застосування). Категорія відпуску: За реєстрату. Р.І. М03 Україні: ПУА/1516/01/01. Наказ МОЗ України від 18.05.2015 №453. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І.Лепсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компанії Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розмежування в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, діл розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Migraine. J. Alain. Rizatpirtan in the treatment of migraine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2006 Sep; 2(3): 247–259. 2. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. Headache. 2015 Jun;55(6):778–93. 3. Evers S, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2009;16: 968–981. 4. Bioequivalence Study code RIZO-PUB-2015-06. Clin. Report Jun. 2015, Summary 46 p. 5. Тижневник «Аптека», www.apteka.ua

Швейцарська якість, українська ціна

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



Ризатріптан в леченні мігрені: чо отмічаєм его от других препаратов класа?

Мігрень не несе непосредственої угрози життя пациента, але суттєво снижає його якість, а також порушує трудоспособність людини, причем не тільки во время і сразу після атаки, але і в період між приступами. В зв'язку з цим мігрень являється серйозним соціально-економічним бременем для суспільства (Х.Н. Hu et al., 1999; J. Berg, L.J. Stovner, 2005; R.B. Lipton, M.E. Bigal, 2005). В то же время менше трети больных удовлетворены применяемым лечением при острых приступах мігрені (R.B. Lipton, W.F. Stewart, 1999), что обуславливает необходимость поиска новых возможностей терапии. Одним из препаратов для лечения мігрені, нашедшим в последние годы широкое применение в мире, является ризатріптан. В этом небольшом обзоре рассмотрим его основные преимущества перед другими представителями класса триптанов.

Современные возможности лечения мігрені

В современных рекомендациях по лечению мігрені предлагаются использовать ступенчатый или стратифицированный подход, в соответствии с которым выбор препаратов определяется тяжестью заболевания и ответом на предыдущую терапию. Так, у пациентов с мігрені легкой/умеренной степени тяжести считается целесообразным применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или неопиоидных аналгетиков. При умеренном/тяжелом течении мігрені или в случае неудовлетворительного ответа на лечение НПВП и ненаркотическими аналгетиками рекомендовано назначение специальных препаратов для лечения мігрені или же опиоидных аналгетиков, хотя последние следует использовать умеренно (S.D. Silberstein, for the US Headache Consortium, 2000; P.J. Goadsby et al., 2002).

К специальному препарату для лечения мігрені, то есть оказывающим нейроваскулярное действие, относят производные спорыны (эргоцинин, дигидроэргоцинин) и триптаны. Что касается первых, то они используются в клинической практике уже давно, однако их широкому применению препятствует достаточно высокая частота побочных эффектов вследствие их низкой селективности (прежде всего тошнота и рвота). Кроме того, их эффективность мало изучена в контролируемых клинических исследованиях (P. Tfelt-Hansen et al., 2000).

Благодаря высокой фармакологической селективности и надежной доказательной базе эффективности и безопасности значительно чаще для лечения мігрені назначают триптаны – селективные агонисты серотониновых 5-HT1B/1D-рецепторов, которые влияют на все звенья патогенеза приступа мігрені (P.J. Goadsby et al., 2002). Одним из представителей этого класса является ризатріптан, имеющий ряд преимуществ перед другими препаратами класса.

Доказательная база эффективности ризатріптуна

Эффективность ризатріптуна 5 и 10 мг при острой мігрені была подтверждена в целом ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ) (W.H. Visser et al., 1996; H. Gijssman et al., 1997; J. Goldstein et al., 1998; J. Teall et al., 1998; P. Tfelt-Hansen et al., 1998; S.P. Ahrens et al., 1999; M. Bomhof et al., 1999; J. Pascual et al., 2000; A. Kolodny et al., 2004). Не останавливаясь на отдельных испытаниях, приведем сразу результаты метаанализа 7 РКИ с участием в общей сложности 4814 пациентов с мігрені. Он показал, что ризатріптан 10 мг достоверно ($p<0,001$) превосходит плацебо в отношении облегчения боли в течение 2 ч после приема (18 и 37% пациентов соответственно), сохранения безболевого статуса в течение 24 ч (7 и 25% соответственно), а также уменьшения выраженности тошноты, фото- и фонофобии и нарушения трудоспособности (M.D. Ferrari et al., 2001).

В большом количестве клинических испытаний ризатріптан сравнивали с другими триптанами. Метаанализ 53 таких исследований с участием 24 089 пациентов показал, что ризатріптан 10 мг превосходит по эффективности многие препараты сравнения, в частности суматріптан в диапазоне доз 25–100 мг. Авторы пришли к выводу, что по стандартным критериям эффективности (частота достижения безболевого состояния, облегчение боли через 2 ч, сохранение эффекта в течение 24 ч после приема препарата) максимально приближенными к идеалу являются ризатріптан 10 мг, элетріптан 80 мг и алмотріптан 12,5 мг (M.D. Ferrari et al., 2002).

Сравнение ризатріптуна с другими неспециальными препаратами для лечения мігрені проводилось в ряде открытых исследований. В частности, по данным J. Pascual и соавт. (2005), пациенты, ранее получавшие нетріптановую терапию (НПВП, ненаркотические аналгетики, производные спорыны в монотерапии или в комбинации), сообщили о значительно более высокой частоте возвращения к нормальному функционированию при лечении ризатріптуном 10 мг по сравнению с предыдущей терапией (48 и 19% соответственно; OR 2,08; 95% ДИ 1,92–2,25; $p<0,001$).

Хотя обычно для купирования легких приступов мігрені рекомендуют НПВП или ненаркотические аналгетики, применение у таких пациентов триптанов может быть более выгодным с точки зрения предотвращения дальнейшего усугубления мігренозной атаки. N.T. Mathew и соавт. (2004) убедительно показали, что ризатріптан эффективен и при слабой боли на ранней стадии приступа мігрені.

Одной из проблем в лечении мігрені может быть постепенное снижение эффективности применяемой терапии по мере повторения приступов. В то же время в долгосрочных (6–12 мес)

исследованиях ризатріптуна не было обнаружено каких-либо признаков развития толерантности у пациентов к этому препарату. Ризатріптан сохранял эффективность в течение длительного периода (до 12 мес) с вероятно большей последовательной эффективностью в купировании нескольких атак, чем у других триптанов (G.A. Block et al., 1998; R. Cady et al., 2001).

Следует отметить, что ризатріптан продемонстрировал высокую эффективность и у отдельных подгрупп пациентов с мігрені. Так, например, S.D. Silberstein с коллегами (2000, 2002) получили сопоставимые результаты применения ризатріптуна у пациенток с менструальной и неменструальной мігрені.

Безопасность и переносимость

Во всех проведенных исследованиях была отмечена в целом хорошая переносимость ризатріптуна. Наиболее распространенные побочные эффекты, которые отмечались немногим чаще, чем в группах плацебо, были головокружение (6–9 vs 4% соответственно), сонливость (5–8 vs 4%), тошнота (5–6 vs 4%), повышенная утомляемость (3–5 vs 2%) (M.D. Ferrari et al., 2001). Они носили преимущественно транзиторный характер и имели легкую/умеренную степень интенсивности, а частота прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями была очень низкой. Сообщения о серьезных неблагоприятных событиях, связанных с приемом препарата, отсутствовали.

Что касается сравнения с другими препаратами, то в исследовании P. Tfelt-Hansen и соавт. (1998) была отмечена достоверно более низкая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших ризатріптан 5/10 мг, по сравнению с суматріптаном 100 мг (27/33 и 41% соответственно; $p<0,05$).

Удовлетворенность пациентов лечением ризатріптуном

Фармакологические особенности отдельных триптанов, а также различия в их эффективности и безопасности, обнаруженные в сравнительных исследованиях, могут показаться на первый взгляд небольшими, но они оказываются клинически значимыми для многих пациентов.

В первую очередь следует отметить, что как врачи, так и пациенты наиболее важным критерием эффективности в терапии мігрені считают быстрое купирование боли (R.B. Lipton et al., 2002; F.M. Cutrer et al., 2004). С этой точки зрения ризатріптан заслуживает особого внимания. Так, среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови после однократного приема 10 мг ризатріптуна у здоровых добровольцев составляет приблизительно 1–1,5 ч, что меньше, чем у других представителей класса (D.G. Sciberras et al., 1997; M.R. Goldberg et al., 2000; K.P. Vyas et al., 2000; M.D. Ferrari et al., 2002). Это позволяет не только быстрее улучшить самочувствие пациента, но и прервать прогрессирование приступа на более раннем этапе, то есть не допустить превращения боли в сильную и очень сильную, когда купировать ее становится намного сложнее. Таким образом, это обеспечивает более высокую эффективность в целом.

Поэтому неудивительно, что удовлетворенность лечением ризатріптуном в сравнительных исследованиях оказалась выше по сравнению с суматріптаном 50 мг, золмітріптаном 2,5 мг, наратріптаном 2,5 мг и эрготамином/кофеином 2/200 мг (J. Goldstein et al., 1998; M. Bomhof et al., 1999; J. Pascual et al., 2000; S. Christie et al., 2003; E. Loder et al., 2001).

Потенциальные экономические выгоды от терапии ризатріптуном

Логично было бы предположить, что более высокая эффективность лечения приведет к снижению затрат, связанных с заболеванием. И это действительно так. Результаты открытого исследования M.J. Lainez и соавт. (2005), включившего 259 пациентов с мігрені, показали, что лечение ризатріптуном в течение 3 мес привело к значительному сокращению количества обращений за медицинскими услугами, пропусков работы и потерь производительности, а также улучшению качества жизни по сравнению с тремя месяцами до начала терапии. А по данным метаанализа J.D. Belsey (2004), ризатріптан 10 мг имел наиболее выгодный коэффициент эффективности затрат по сравнению с другими триптанами (алмотріптан, элетріптан, фроватріптан, наратріптан, золмітріптан, суматріптан) с учетом их стоимости в разных странах.

Подготовила Наталья Мищенко

RIZO-PUB-092016-009

Н.О. Марута, д.мед.н., професор, заступник директора з науково-дослідної роботи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАН України», завідувач відділення неврозів та пограничних станів, м. Харків;
С.О. Ярославцев, лікар-психіатр КЗ «Херсонська обласна психіатрична лікарня» Херсонської обласної ради, м. Херсон

Шизофренія, коморбідна з іншими психічними та поведінковими розладами

Клініко-психопатологічна та патопсихологічна характеристика, діагностичні критерії

Неважаючи на численні дослідження та роботи, присвячені шизофренії, ця патологія залишається складним і дискутабельним у методологічному, клінічному, терапевтичному та соціальному відношенні психічним розладом, а питання ефективної терапії і реабілітації потребують подальшого вивчення [3-5, 12, 16].

Серед причин низької ефективності терапевтичних і реабілітаційних втручань при шизофренії виділяють пізню діагностику, неадекватно й несвоєчасно розпочате лікування, що зумовлено багатьма факторами, важливе місце серед яких посідає коморбідність [6, 8, 11, 15].

У сучасній медичній літературі категорія коморбідності визначається у вигляді наявності у пацієнта не менше двох розладів, кожний з яких може вважатися самостійним і діагностуватися незалежно один від одного. Саме коморбідність визнають однією з найважливіших клінічних причин, які ускладнюють своєчасну діагностику та призначення адекватної терапії, і відповідно – знижують ефективність терапії та погіршують вихід захворювання [1, 5, 13].

Відзначається, що при шизофренії часто спостерігається як загальномедична (поєднання шизофренії із соматичним захворюванням), так і психіатрична коморбідність (поєднання двох психічних розладів). Саме поняття психіатричної коморбідності є особливо проблемним у психіатрії. Неважаючи на те що сучасні класифікаційні системи дозволяють встановлювати «множинні», синдромологічні діагнози, у їх основу покладено принцип виключення, конкретні критерії виділення коморбідних розладів відсутні [7, 13]. При цьому в сучасних наукових публікаціях відзначається висока частота коморбідних психічних розладів при шизофренії. Серед психічних розладів, які найбільш часто спостерігаються при цій патології, виділяють депресивні розлади (ДР), хімічні залежності (ХЗ) та нехімічні залежності (НХЗ), тривожній обсесивно-компульсивні розлади (ОКР), а також інші медико-соціальні наслідки (агресивна поведінка, тривале безробіття, бродяжництво тощо) [3, 5, 9, 10].

! Результати проведених досліджень підтверджують, що наявність коморбідних розладів при шизофренії негативно впливає на терапевтичний прогноз, збільшує кількість рецидивів, тривалість термінів госпіталізації, вартість лікування, підвищує ризик суїциду, значно погірює якість життя пацієнта [2, 6, 10].

Складний взаємовплив співіснуючих психопатологічних станів змінює клінічну картину кожного з них, створюючи диференційно-діагностичні труднощі й терапевтичні проблеми, пов’язані з фармакологічною взаємодією і побічними ефектами терапії [7, 9, 14].

Таким чином, діагностика і лікування шизофренії, коморбідної з іншими психічними і поведінковими розладами, є значною клінічною проблемою і зумовлює необхідність проведення комплексних наукових досліджень у цьому напрямі.

Проведення цього дослідження мало на меті розробку критеріїв діагностики шизофренії, коморбідної з іншими психічними та поведінковими розладами, на основі вивчення клініко-психопатологічних і патопсихологічних особливостей у хворих на шизофренію з різними варіантами коморбідної психічної патології.

У межах дослідження було обстежено 422 хворих із верифікованим діагнозом шизофренії (F20.0-F20.3). Критеріями включення у дослідження були: встановлений діагноз шизофренії (F20.0-F20.3) згідно з критеріями МКБ-10; вік від 18 до 45 років; тривалість

захворювання більше двох років; наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були визначені: наявність органічного захворювання центральної нервової системи, тяжких соматичних захворювань, а також відповідність стану хворого критеріям постшизофренічної депресії (F20.4).

Для реалізації мети дослідження із загальної кількості обстежених хворих були сформовані досліджувані групи (основна та контрольна) на підставі критерію наявності або відсутності коморбідних психічних і поведінкових розладів у структурі шизофренії.

У результаті проведеного аналізу основну групу дослідження становили 160 хворих на шизофренію з коморбідними психічними та поведінковими розладами, серед яких: 36 пацієнтів з шизофренією та ДР (F32-F33); 70 хворих на шизофренію з різного роду залежностями (36 – з ХЗ; 34 – з НХЗ); 33 хворих на шизофренію з тривожно-фобічними розладами (ТФР) і ОКР (F40; F41; F42); 21 хворий на шизофренію з розладами особистості (РО) (F60).

Контрольну групу дослідження становили 35 хворих на шизофренію, обрані методом випадкового відбору із загальної кількості обстежених без коморбідної психічної та поведінкової патології.

У роботі використовували комплекс методів дослідження:

1. Клініко-психопатологічний метод.

2. Психометричні методи: шкалу оцінки позитивної та негативної симптоматики PANSS (С.Н. Мосолов, 2001); систему AUDIT-подібних тестів (І.В. Линский, А.И. Минко, А.Ф. Артемчук і соавт., 2009); шкалу суїциального ризику Лос-Анджеlesького суйцидологічного центру (Г.В. Старшенбаум, 2005); опитувальник якості життя ВООЗ; спеціальний модуль для хворих ендогенними психозами ВОЗКЖ-СМ (Г.В. Бурковський, А.П. Коцюбинський, Е.В. Левченко і соавт., 1998).

3. Психодіагностичні методи: методику діагностики рівня соціальної фрустрованості Л.І. Вассермана у модифікації В.В. Бойка (І.Г. Малкина-Пых, 2005); індивідуально-типологічний опитувальник (Л.Н. Собчик, 2005); методику дослідження рівня і типу комплаенсу (Л.Ф. Шестопалова, Н.Н. Лесная, 2011); копінг-опитувальник Ways of Coping Questionnaire R.S. Lazarus, S. Folkman (Т.Л. Крюкова, Е.В. Куфтяк, 2007); методику вивчення ціннісних орієнтацій (Е.Б. Фанталова, 1992).

4. Клініко-статистичні методи обробки отриманих даних із використанням методів описової статистики; двостороннього тесту Фішера; методів послідовного статистичного аналізу з розрахунком діагностичних коефіцієнтів (ДК) та мір інформативності (MI) Кульбака.

Результати проведеного дослідження продемонстрували високу поширеність коморбідних психічних і поведінкових розладів при шизофренії (66,1% хворих), серед яких у 42,7% випадків фіксується наявність «мультиморбідних» варіантів психопатології. У структурі коморбідної шизофренії психопатології переважають адикції (38,4%



Н.О. Марута

і ДР (34,8%), наступними за частотою є ТФР (9,2%), ОКР (8,3%) і РО (7,3%) (рис. 1).

Найбільш поширеними формами адиктивних розладів у хворих на шизофренію були легальні форми ХЗ у вигляді вживання тютюну (26,5%), чаю/кави (15,2%) та алкоголю (13,8%). Рідше спостерігалися нехімічні варіанти адиктивних розладів, при яких найбільш популярними у хворих на шизофренію об’єктами «вживання» були телебачення (8,3%), комп’ютерні ігри (7,8%), їжа (дієта/переїдання) (6,4%), Інтернет (6,2%). Далі в рейтингу адиктивних пристрастей хворих на шизофренію виявлено вживання нелегальних психоактивних речовин (ПАР) (опіоїди/психостимулятори/седативно-снодійні) (5,2%). Значно рідше фіксується наявність адикцій у вигляді залежності від роботи/навчання (2,6%), азартних ігор (2,6%) та шопінгу (1,4%).

Депресивні розлади у хворих на шизофренію (34,8%) представлено у вигляді рекурентної депресії (19,9% випадків) і депресивного епізоду (14,9%). Серед коморбідних ТФР (9,2%) у хворих на шизофренію виявлено агорофобію (3,08%), специфічні ізольовані фобії (2,8%), генералізований тривожний розлад (2,4%) та соціальні фобії (0,9%). У структурі коморбідних шизофренії ОКР (8,3%) спостерігалася наявність переважно поєднаних варіантів обсесії із компульсіями (5,0%), а також окремих варіантів нав’язливих думок (2,1%) і нав’язливих дій (1,2%). Серед коморбідних шизофренії РО (7,3%) переважали демонстративні (3,3%) і тривожні (2,7%) розлади, значно рідше фіксувалися емоційно-нестійкі (0,9%) і ананкастні (0,5%) розлади.

Мультиморбідні варіанти психопатологічних розладів при шизофренії найчастіше утворюють РО у поєднанні з різного роду адикціями (з шопінг-залежністю ($R_f/y/x=13,47$), залежністю від азартних ігор ($R_f/y/x=4,73$), залежністю від роботи/навчання ($R_f/y/x=2,8$), залежністю від комп’ютерних ігор ($R_f/y/x=1,52$) і нелегальних ПАР – 1,27), а також різні адиктивні розлади, що поєднуються між собою (поєднання тютюнової і алкогольної залежностей ($R_f/y/x=9,6$); алкогольної залежності і залежності від нелегальних ПАР ($R_f/y/x=6,29$); залежності від телебачення та їжі ($R_f/y/x=5,06$); Інтернет-залежності і залежності від комп’ютерних ігор – $R_f/y/x=5,26$).

За результатами дослідження визначено специфічні клініко-психопатологічні особливості шизофренії, коморбідної з різними варіантами психічних і поведінкових розладів, а також клініко-психопатологічні критерії її діагностики, якими при шизофренії з коморбідними ДР виступають: спадкова обтяженість афективною патологією (ДК=-4,65; MI=0,38); перинатальна патологія (ДК=-2,64; MI=0,28); зловживання ПАР до початку маніфестації психозу (ДК=-4,65; MI=0,38); більше 10 госпіталізацій під час захворювання психозом (ДК=-2,89; MI=0,34); непараонойдні форми шизофренії (ДК=-3,19; MI=0,35); вираженість психопатологічної симптоматики ($93,8\pm0,87$) за рахунок високих показників негативних ($24,8\pm0,93$)

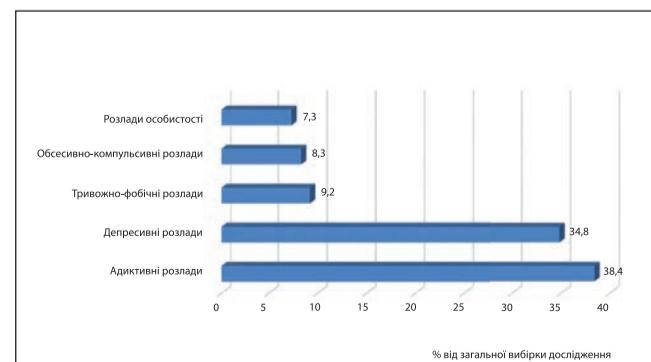


Рис. 1. Структура коморбідних психічних і поведінкових розладів у хворих на шизофренію

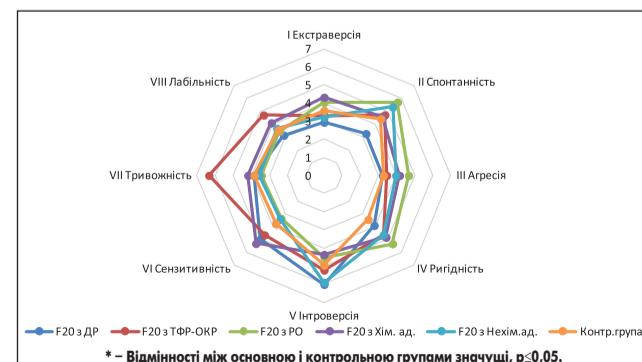


Рис. 2. Індивідуально-типологічні характеристики пацієнтів із коморбідними психічними розладами при шизофренії

Продовження на стор. 38.

Н.О. Марута, д.мед.н., професор, заступник директора з науково-дослідної роботи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», завідувач відділення неврозів та пограничних станів, м. Харків; **С.О. Ярославцев**, лікар-психіатр КЗ «Херсонська обласна психіатрична лікарня» Херсонської обласної ради, м. Херсон

Шизофренія, коморбідна з іншими психічними та поведінковими розладами

Клініко-психопатологічна та патопсихологічна характеристика, діагностичні критерії

Продовження. Початок на стор. 37.

і загальнопсихопатологічних симптомів ($49,6 \pm 1,54$); переважання негативних (N) симптомів над позитивними (P) ($P-N = -5,4 \pm 0,38$); наявність як провідних депресивного ($DK = -6,41$; $MI = 2,47$), апатичного ($DK = -8,33$; $MI = 0,69$) і астенічного синдромів ($DK = -3,47$; $MI = 0,42$); наявність виражених симптомів депресії ($DK = -10,67$; $MI = 4,88$), пасивної/апатичної соціальної самоізоляції ($DK = -8,72$; $MI = 2,41$), тривоги ($DK = -6,05$; $MI = 1,83$), емоційної відгородженості ($DK = -6,11$; $MI = 1,35$), зниження спонтанності і мовної активності ($DK = -5,68$; $MI = 1,09$), рухової загальмованості ($DK = -4,88$; $MI = 0,87$), вольових порушень ($DK = -5,52$; $MI = 0,61$); порушень абстрактного мислення ($DK = -3,56$; $MI = 0,39$).

Як клініко-психопатологічні особливості шизофренії з коморбідними ТФР і ОКР, що мали діагностичну значущість, визначено частоту госпіталізацій більше одного разу на рік; низький рівень професійного статусу (непрацюючі/утриманці) ($DK = -1,39$; $MI = 0,15$); наявність психотравмувальних факторів ($DK = -3,24$; $MI = 0,31$), перинатальної патології ($DK = -2,47$; $MI = 0,24$), провідних обсесивно-фобічного ($DK = -6,99$; $MI = 2,8$) та іпохондричного ($DK = -3,27$; $MI = 0,31$) синдромів; наявність вираженої психопатологічної симптоматики ($89,7 \pm 1,12$) за рахунок високих показників загальнопсихопатологічних симптомів ($48,3 \pm 1,75$); переважання негативної симптоматики над продуктивною ($P-N = -3,8 \pm 0,47$), а також виражених (>4 балів за шкалою PANSS) симптомів у вигляді тривоги ($DK = -12,43$; $MI = 5,86$), внутрішньої напруги ($DK = -8,71$; $MI = 3,20$), соматичної занепокоєності ($DK = -6,28$; $MI = 1,74$) і психомоторного збудження ($DK = -3,85$; $MI = 0,55$).

До клініко-психопатологічних особливостей і критеріїв діагностики шизофренії з коморбідними РО належать: психопатичні преморбідні риси ($DK = -4,72$; $MI = 1,19$); сімейний статус «поза шлюбом» ($DK = -1,74$; $MI = 0,23$); низький рівень професійного статусу ($DK = -1,51$; $MI = 0,18$); наявність вираженого іпохондричного синдрому ($DK = -4,85$; $MI = 0,85$), виражених (>4 балів за шкалою PANSS) симптомів у вигляді соматичної занепокоєності ($DK = -5,90$; $MI = 1,46$), ворожості ($DK = -9,21$; $MI = 0,96$), ідей величин ($DK = -6,99$; $MI = 0,80$), зниження контролю мотивів ($DK = -6,99$; $MI = 0,80$) та негативізму ($DK = -5,90$; $MI = 0,73$).

Критеріями діагностики шизофренії з коморбідними ХЗ є: зловживання ПАР до маніфестації психозу ($DK = -5,9$; $MI = 0,73$); непаранойдні форми шизофренії ($DK = -3,19$; $MI = 0,35$); низький рівень професійного статусу ($DK = -1,34$; $MI = 0,14$); сімейний статус «поза шлюбом» ($DK = -1,40$; $MI = 0,15$); виражена психопатологічна симптоматика ($89,2 \pm 1,39$) за рахунок домінування виражених загальнопсихопатологічних симптомів ($46,3 \pm 0,93$); переважання негативної симптоматики над позитивною ($P-N = -2,3 \pm 0,43$); наявність як провідного депресивного синдрому ($DK = -2,89$; $MI = 0,31$); наявність виражених симптомів (>4 балів за шкалою PANSS) тривоги ($DK = -10,48$; $MI = 3,05$), депресії ($DK = -9,09$; $MI = 2,77$), внутрішньої напруги ($DK = -6,64$; $MI = 1,37$), негативізму ($DK = -5,52$; $MI = 0,61$), зниження контролю мотивів ($DK = -5,9$; $MI = 0,49$).

Як клініко-психопатологічні особливості шизофренії з коморбідними ХЗ, що мають діагностичну значущість,

визначені: наявність психопатичних преморбідних рис ($DK = -2,62$; $MI = 0,28$); непаранойдних форм шизофренії ($DK = -2,89$; $MI = 0,27$); рекурентного типу перебігу шизофренії ($DK = -3,55$; $MI = 0,32$); виражених симптомів у вигляді емоційної відгородженості ($DK = -6,66$; $MI = 0,69$), зниження комунікабельності ($DK = -5,44$; $MI = 0,97$); пасивної/апатичної соціальної самоізоляції ($DK = -4,01$; $MI = 0,78$); тривоги ($DK = -4,52$; $MI = 0,47$) і негативізму ($DK = -3,93$; $MI = 0,41$).

Зазначені особливості дали змогу визначити загальну закономірність поєднання шизофренії з коморбідними психічними й поведінковими розладами, внаслідок чого спостерігаються видозміні клінічної картини самого ендогенного процесу, а саме: зниження продуктивної ендогенної симптоматики і нарощання негативізму і загальнопсихопатологічних симптомів.

Під час вивчення суїциального ризику, комплаенсу та якості життя у пацієнтів із коморбідною шизофренією отримано такі результати.

Згідно з даними дослідження встановлено, що наявність коморбідних шизофренії психічних і поведінкових розладів є асоційованою з негативним соціальним прогнозом, який при шизофренії з коморбідними ДР полягає в низькому загальному рівні суб'єктивного сприйняття якості життя ($2,28 \pm 0,67$; $DK = -3,15$; $MI = 0,38$); низьких показниках якості життя у сфері позитивних ($1,6 \pm 0,76$; $DK = -3,47$; $MI = 0,85$) і негативних ($1,5 \pm 0,64$; $DK = -2,27$; $MI = 0,33$) емоцій, а також у сferах власного функціонування: пізнавальних можливостей ($2,1 \pm 0,47$; $DK = -2,69$; $MI = 0,36$), здібностей до виконання роботи ($1,9 \pm 0,78$; $DK = -2,22$; $MI = 0,30$), повсякденних справ ($2,3 \pm 0,69$; $DK = -2,69$; $MI = 0,36$) і можливостей для відпочинку та розваг ($2,3 \pm 0,81$; $DK = -2,25$; $MI = 0,24$); високому рівню суїциального ризику ($3,68 \pm 0,56$; $DK = -3,15$; $MI = 0,38$) за рахунок виражених клінічних симптомів ($8,4 \pm 0,73$); переважанні низького рівня комплаенсу ($30,5\%$ випадків; $DK = -4,27$; $MI = 0,41$) пасивного типу ($33,3\%$ випадків; $DK = -4,65$; $MI = 0,51$).

Шизофренія з коморбідними ТФР і ОКР характеризується низьким професійним статусом ($78,8\%$ непрацюючих; $DK = -1,39$; $MI = 0,15$); низьким рівнем суб'єктивного сприйняття якості життя у сferах позитивних ($2,3 \pm 0,49$; $DK = -3,99$; $MI = 0,9$) і негативних ($2,2 \pm 0,69$; $DK = -4,61$; $MI = 1,37$), а також можливостей їх контролю ($2,1 \pm 0,64$; $DK = -3,4$; $MI = 0,92$); низьким рівнем комплаенсу ($30,3\%$; $DK = -4,23$; $MI = 0,4$) з переважанням симбіотичного його типу ($33,3\%$; $DK = -4,65$; $MI = 0,51$).

При шизофренії з коморбідними РО спостерігається низький професійний ($81,0\%$ непрацюючих; $DK = -1,51$; $MI = 0,18$) і сімейний статус ($80,9\%$ самотніх/роздучених, $DK = -1,74$; $MI = 0,23$); низький рівень якості життя у сferах соціальної взаємодії ($2,3 \pm 0,54$; $DK = -3,85$; $MI = 0,86$) і соціальної підтримки ($2,2 \pm 0,47$; $DK = -2,89$; $MI = 0,47$); низький рівень комплаенсу ($33,3\%$; $DK = -3,27$; $MI = 0,58$) із переважанням негативістичного типу ($23,8\%$; $DK = -5,23$; $MI = 0,87$).

При шизофренії з коморбідними ХЗ реєструвався низький рівень професійного ($77,8\%$ непрацюючих; $DK = -1,34$; $MI = 0,14$) і сімейного ($75,0\%$ самотніх/

роздучених, $DK = 1,40$; $MI = 0,15$) статусу; низький рівень суб'єктивного сприйняття якості життя у сферах своєї емоційності (у сферах позитивних ($1,9 \pm 0,67$; $DK = -2,89$; $MI = 0,35$) і негативних ($1,9 \pm 0,56$; $DK = -2,43$; $MI = 0,26$) емоцій, соціальної взаємодії (особистих відносин ($2,1 \pm 0,54$; $DK = -2,69$; $MI = 0,36$) і соціальної підтримки ($2,3 \pm 0,62$; $DK = -2,67$; $MI = 0,32$)); високий рівень суїциального ризику ($4,28 \pm 0,64$; $DK = -4,07$; $MI = 0,72$) за рахунок високого рівня симптоматичного ризику ($7,3 \pm 0,67$) і низьких ресурсних можливостей ($4,8 \pm 0,92$); низький рівень комплаенсу ($44,4\%$ випадків; $DK = -2,89$; $MI = 0,35$) з переважанням негативістичного типу ($19,4\%$ випадків; $DK = -4,27$; $MI = 0,41$).

Шизофренія з коморбідними ХЗ характеризується низьким рівнем суб'єктивного сприйняття якості життя в комунікативній сфері ($2,4 \pm 0,49$; $DK = -2,86$; $MI = 0,30$) і у сфері особистих відносин ($2,1 \pm 0,54$; $DK = -2,62$; $MI = 0,28$); переважанням негативістичного комплаенсу ($17,6\%$ випадків; $DK = -7,91$; $MI = 0,58$) і формального його варіанта ($32,4\%$; $DK = -3,55$; $MI = 0,32$).

За даними дослідження встановлено патопсихологічні детермінанти у хворих на шизофренію з коморбідними психічними та поведінковими розладами і визначено патопсихологічні діагностичні критерії цієї патології, якими при коморбідних шизофренії ДР виступають: наявність особистісної предиспозиції у вигляді вираженої інтервертованості ($6,12 \pm 1,15$; $DK = -2,89$; $MI = 0,27$) і підвищеної сенситивності ($4,95 \pm 1,22$; $DK = -3,68$; $MI = 0,35$); провідна копінг-стратегія «прийняття відповідальності» ($68,8$ процента); $DK = -3,40$; $MI = 0,46$); висока значущість цінності «здоров'я» ($7,46 \pm 1,21$) з одночасним зниженням значущості цінностей соціально активного життя ($5,23 \pm 1,76$); високий рівень фрустрованості щодо свого соціального стану ($3,24 \pm 0,53$) (рис. 2, 3, 4, 5).

При коморбідних шизофренії ТФР та ОКР такими особливостями є: наявність особистісної предиспозиції у вигляді тривожності ($6,35 \pm 0,76$; $DK = -5,03$; $MI = 1,1$), лабільноти ($4,72 \pm 1,45$; $DK = -3,27$; $MI = 0,31$), ригідності ($4,67 \pm 1,23$; $DK = -4,06$; $MI = 0,45$) і сенситивності ($4,65 \pm 1,67$; $DK = -3,68$; $MI = 0,35$); переважання копінг-стратегії «втеча-унікнення» ($64,6$ процента); $DK = -2,75$; $MI = 0,31$); висока значущість індивідуально-особистісних цінностей «здоров'я» ($7,26 \pm 0,97$) і «впевненості у собі» ($7,52 \pm 1,1$); високий рівень фрустрованості щодо свого соціального статусу ($3,19 \pm 0,94$) (рис. 2, 3, 4, 5).

Патопсихологічними детермінантами коморбідних шизофренії РО визначено: гіперстенічний тип конституційного реагування, що охоплює поєднання вираженої спонтанності ($5,73 \pm 1,28$; $DK = -4,26$; $MI = 0,51$), агресії ($4,66 \pm 1,56$; $DK = -5,9$; $MI = 0,73$) і ригідності ($5,34 \pm 0,76$; $DK = -4,26$; $MI = 0,51$), які відображають експансивність і стенічність одночасно з інертністю; переважання копінг-стратегії «конfrontації» ($63,52$ процента); $DK = -4,56$; $MI = 0,85$); домінування цінностей «матеріального благополуччя» ($8,87 \pm 1,06$), «здоров'я» ($8,7 \pm 1,12$) і «активного життя» ($8,42 \pm 1,23$); високий рівень соціальної фрустрованості переважно за рахунок незадоволеності своїм соціальним становищем у спільнстві ($3,22 \pm 0,75$) (рис. 2, 3, 4, 5).

Як патопсихологічні детермінанти коморбідних шизофренії ХЗ визначено: поєднання в характерологічному профілі сенситивності ($5,32 \pm 0,46$; $DK = -4,38$;

Патопсихологічні детермінанти коморбідних шизофрениї ХХЗ включають: наявність в особистісному профілі високої інровертованості ($5,91 \pm 0,82$; ДК= $-3,14$; МІ= $0,33$), спонтанності ($5,35 \pm 1,06$; ДК= $-3,55$; МІ= $0,32$), ригідності ($4,63 \pm 1,27$; ДК= $-3,55$; МІ= $0,32$), що формують змішаний тип реагування та свідчать про виражений індивідуалізм і тенденції до самоствердження; переважання копінг «втеча-уникнення» (65,74 процентиля; ДК= $3,81$; МІ= $0,46$); низьку значущість цінностей соціальної взаємодії («наявністі гарних друзів» ($5,43 \pm 1,63$) і високу значущість цінності «впевненості у собі» ($7,32 \pm 1,45$) (рис. 2, 3, 4, 5).

Аналіз визначених у ході дослідження етіопатогенетичних, клініко-психопатологічних і патопсихологічних особливостей у хворих на шизофренію з коморбідними психічними та поведінковими розладами дав змогу виділити основні фактори та механізми формування конкретних варіантів коморбідності.

Так, механізм формування ДР при шизофренії є конституційно зумовленим: у формуванні такої коморбідності беруть участь як біологічні (генетична схильність і перинатальна патологія), так і особистісно зумовлені фактори. Наявність біологічних передумов і конституційно-особистісних особливостей у вигляді вираженої інровертованості і сенситивності у поєднанні з переважаючою копінг-стратегією за типом «прийняття відповідальності» і високою значущістю цінності власного здоров'я на тлі захворювання на шизофренію потенціюють розвиток депресивної симптоматики. Негативне сприйняття якості життя у сферах власного функціонування (емоційного, фізичного та інтелектуального) і високий рівень соціальної фрустрованості посилюють депресивну симптоматику й сприяють формуванню суїциального ризику.

У формуванні коморбідних шизофренії ТФР і ОКР беруть участь біологічні (перинатальна патологія), психотравмальні та особистісно зумовлені фактори. В цілому механізм формування зазначеної патології є конституційно набутим. Наявність біологічних передумов і конституційно зумовлених особистісних особливостей у вигляді стану тривоги, лабільності, сенситивності і ригідності створюють передумови для формування ТФР і ОКР. Фрустрація на тлі захворювання на шизофренію значущих цінностей «здоров'я» і «впевненості у собі» в поєднанні з переважаючою копінг-стратегією

за типом «втеча-уникнення» і низьким рівнем комплаенсу сприяють закріпленню тривожної та компульсивної симптоматики і призводять до зниження професійного статусу, збільшення кількості госпіталізацій, погіршення якості життя.

Механізм формування коморбідних шизофренії РО є конституційно зумовленим за рахунок насамперед наявності особистісної предиспозиції у вигляді гіперстенічного типу конституційного реагування, що охоплює поєднання вираженої спонтанності, агресії та ригідності. Поєднання перерахованих вище індивідуально-типологічних особливостей з переважаючою копінг-стратегією «конfrontація» значно посилює соціальну дезадаптацію хворих на шизофренію, що негативно позначається на міжособистісних відносинах, знижує рівень комплаенсу, професійного та сімейного статусу.

Механізм формування коморбідних шизофренії ХЗ є конституційно-реактивним, у якому беруть участь конституційно-особистісні, соціальні та психологічні фактори (наявність реактивної складової у вигляді вираженої внутрішньої конфліктності). Формуванню коморбідних шизофренії ХЗ сприяє наявність особистісно зумовленої предиспозиції у вигляді сенситивності, ригідності і агресивності, що відзеркалює підвищенню емоційну вразливість таких хворих. Наявність перерахованих вище особистісних особливостей у поєднанні з високим рівнем соціальної фрустрованості сприяє формуванню вираженої внутрішньої конфліктності, впоратися з якою особистість намагається за допомогою копінг-стратегії «втеча-уникнення», використовуючи хімічно активні речовини. При цьому вживання хімічних речовин тягне за собою погіршення соціального функціонування, зниження професійного й сімейного статусів, що, у свою чергу, посилює внутрішню конфліктність, погіршує якість життя у сферах власного функціонування (емоційного та соціального), сприяє збільшенню суїциального ризику.

Механізм формування НХЗ при шизофренії переважно є конституційно зумовленим. Формуванню НХЗ при шизофренії сприяє наявність особистісної предиспозиції у вигляді особливо високої інровертованості, спонтанності і ригідності у поєднанні з низькою значущістю цінностей соціальної взаємодії і високою значущістю цінності «впевненості у собі», що свідчить про виражений індивідуалізм і тенденцію до самоствердження. Наявність перерахованих вище особистісних особливостей у поєднанні з копінг-стратегією «втеча-уникнення»

призводить до соціальної самоізоляції, зниження комунікації і занурення у світ адиктивних мотивацій, які дозволяють опосередковано досягти самоствердження.

! Упровадження отриманих результатів у практичну діяльність дасть змогу суттєво вдосконалити діагностику, терапію та профілактику шизофренії, коморбідної з іншими психічними та поведінковими розладами.

Література

1. Артемчук А.Ф. Екологіческие основы коморбидности аддиктивных заболеваний / А.Ф. Артемчук, И.К. Сосин, Т.В. Чернобровкин.– Харьков: Коллектив, 2013.– 1152 с.
2. Boehn H.A. Клиническая гетерогенность алкоголизма и коморбидность: парадигма мультиаксимальной сопряженности проблем / Н.А. Boehn // Наркология.– 2002.– № 2.– С. 31-37.
3. Клинические характеристики коморбидных состояний при сочетании малопрогредиентной шизофрении и алкогольной зависимости / О.Ф. Ерышев, Т.Ю. Тульская, К.В. Рыбакова, С.П Ерошин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии.– 2012.– № 4.– С. 32-39.
4. Любов Е.Б. Социально-экономическое бремя шизофрении / Е.Б. Любов // Социальная и клиническая психиатрия.– 2012.– № 12 (2).– С. 8-10.
5. Марута Н.А. Проблема коморбидности в современной психиатрии. Теоретический, клинический, терапевтический и организационные аспекты [Текст] / Н.А. Марута // Здоров'я України.– Тематичний номер «Неврологія, Психіатрія». – № 4 (27).– Грудень, 2013 р.– С. 38-39.
6. Марута Н.А. Клинико-психопатологическая структура коморбидной психической патологии у больных шизофренией / Н.А. Марута, С.А. Ярославцев, Е.С. Череднякова // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.– 2015.– № 3 (21).– С. 68-78.
7. Пивень Б.Н. К диагностике сочетанных форм психических заболеваний [Текст] / Б.Н. Пивень, О.С. Булат, Л.В. Лещенко // Независимый психиатрический журнал.– 2012.– № 2.– С. 14-19.
8. Юр'єва Л.Н. Шизофренія: Клініческе руководство для врачей / Л.Н. Юр'єва.– Д.: Из-во «Новая идеология», 2010.– 244 с.
9. Ястребов Д.В. Терапия обсессивных и тревожных расстройств у больных с непсихотическими формами шизофрении / Д.В. Ястребов // Психиатрия и психофармакотерапия.– 2011.– Т. 13.– С. 38-47.
10. Alcohol and cannabis use and mortality in people with schizophrenia and related psychotic disorders / M.M. Koola, R.P. McMahon, H.J. Wehring et al. // J. Psychiatr. Res.– 2012.– V. 46 (8): 987-93.
11. Comorbidity of Mental and Physical Disorders / N. Sartorius, R.I.G. Holt, Maj M. // Key Issues in Mental Health.– 2015.– Vol. 179.– 188 p.
12. Gaebel W. Schizophrenia: current science and clinical practice / W. Gaebel – 2011.– 254 p.
13. Murthy P. Treatment of dual diagnosis disorders / P. Murthy, P. Chand // Curr. Opin. Psychiatry.– 2012.– V. 25 (3).– P. 194-200.
14. Rodriguez C.I. Diagnosis and treatment of a patient with both psychotic and obsessive-compulsive symptoms / C.I. Rodriguez, C. Corcoran, H.B. Simpson // Am J. Psychiatry.– 2010.– V. 167.– P. 754-761.
15. Schizophrenia: medical illness, mortality, and aging / D.A. Casey, M. Rodriguez, C. Northcott, G. Vickar, L. Shihabuddin // Int. J. Psychiatry Med.– 2011.– V. 41 (3): 245-51.
16. Wittchen H.U. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 / H.U. Wittchen, F. Jacobi, J. Rehm et al. // European Neuropsychopharmacology.– 2011.– V. 21.– P. 655-679.

Міністерство Охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Українська асоціація боротьби з інсультом

10-12
листопада
2016 року

Академія Інсульту
НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ

м. Київ
бул.
Дорогожицька, 9
ІМАПО
імені П.Л. Шупика

Інформаційно-освітній форум для фахівців
АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ – 2016

ПРОГРАМА ФОРУМУ

10 листопада

- Ініціатива ANGELS в Україні:
- Засдання фахових Клубів:
- Школа для лікарів загальної практики та сімейної медицини:

11 листопада

- Проект ESO EAST: етапи реалізації проекту в Україні:
- Школа об'єктивної неврології:
- Освітня програма для медичних сестер:

12 листопада

- Освітня програма «Інсульт для фахівців»:
- Школа об'єктивної неврології:
- Освітня програма для медичних сестер:

Партнери:

Дарница, Takeda, ARTERIUM, Boehringer Ingelheim, EVER PHARMA, MEDA, ovepir, IPSEN, Dr.Reddy's, OLFA, SANOFI, БХФЗ, ПАТ «Харківський фармацевтичний завод», Therapia, МЕДКНИГА, ЗАСПЛАВСКИЙ СЕПТИСТИЧНИЙ ЦЕНТР, Аптека

Інформаційні партнери: ЧАСОПІС, Здоров'я України, Морион

Координатор Проекту – Марина Віталіївна Гуляєва
тел./факс +38 (044) 558-16-82, моб. +38 (067) 465-56-61, mgulyayeva@gmail.com

Інформація щодо участі в форумі – на сайті www.uabi.org.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

За підтримки:
• Президента України

Під патронатом:
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України
• Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України
• Кіївської міської державної адміністрації

Організатори:
Національна академія медичних наук України
ІМАПО імені П.Л. Шупика
LMT, Компанія LMT

Генеральний партнер:
TOSHIBA
Leading Innovation >

MEDICAEXPO
МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO
МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНІ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНІХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН 30 **НАУКОВИХ ЗАХОДІВ**
ЕКСПОНЕНТІВ 350 **ДОПОВІДІВ**
ВІДВІДУВАЧІВ 11 000 **ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ**

25-27 КВІТНЯ 2017
Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний стратегічний партнер: Генеральний інформаційний партнер: Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO: Офіційні інформаційні партнери: Генеральний інтернет-партнер:

З питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16
@med@lmt.kiev.ua

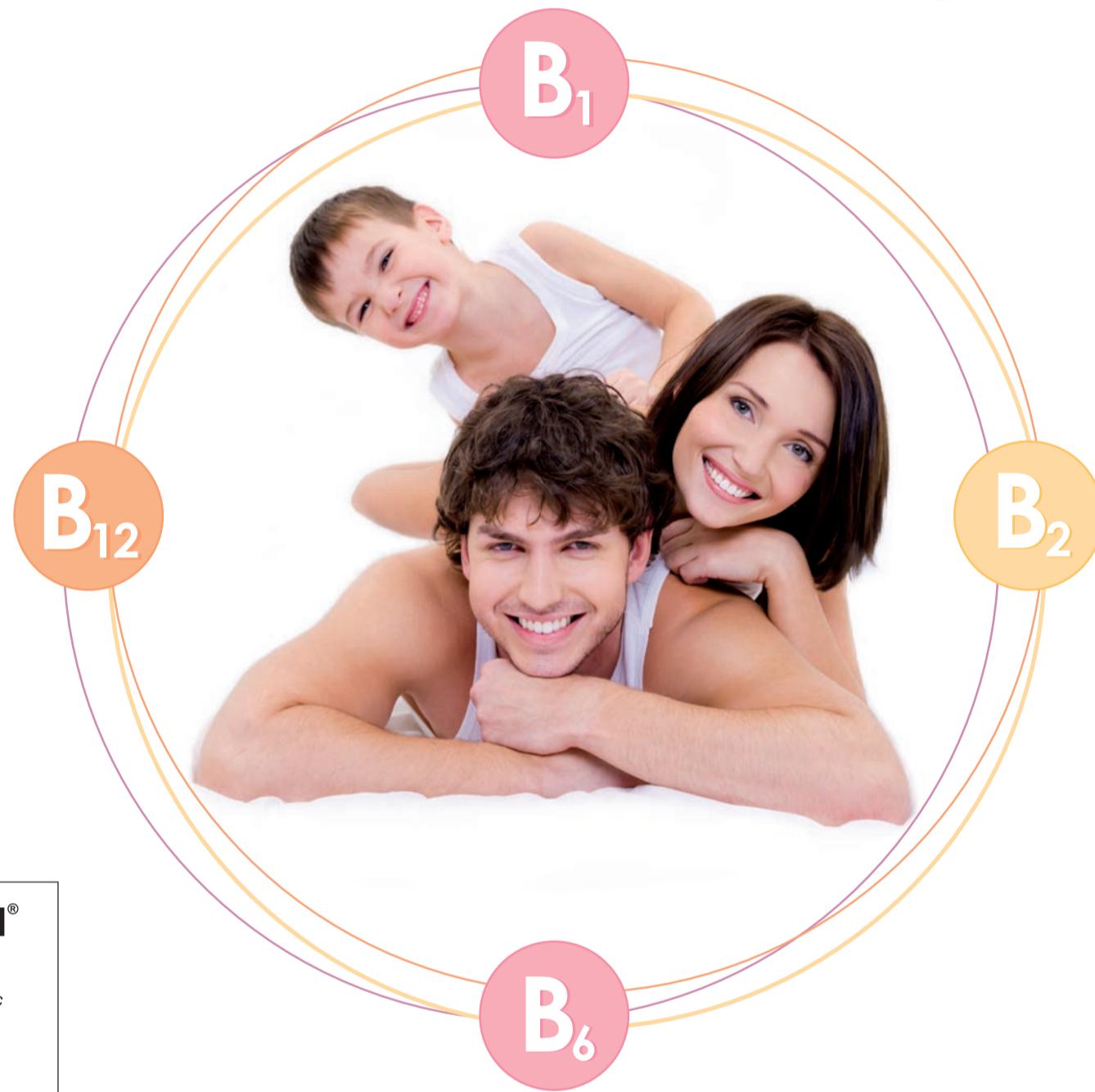
З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA



НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



- дозволяє досягати вищого рівня тіаміну в тканинах, ніж застосування водорозчинної форми тіаміну¹
- еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення²

1 – Abe T., Hoshina K. Fundamental Experimental and Clinical Application of TATD

2 – Віничук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Рогоза С.В. Вертебро-зенітний синдром попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В / Новости медицины и фармации. — 2008. — №16. — с. 18-20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить окотіамін 25 мг, рибофлавін 2,5 мг, піридоксину гідро хлориду 40 мг, ціанокобаламін 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекс вітамінів групи В без добавок. Код АТС А11Е А. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: невріти, поліневріти, діабетичні невріти, невралгія, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Способ застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування грудлю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування - 2 - 4 тижні. Побічна дія. Можливі диспепсичні розлади, алергічні реакції у вигляді дерматиту при підвищений чутливості до компонентів препарату. Дитячий вік до 3 років.

Р.п.: №UA/7433/01/01.

Применение витаминов группы В в лечении нейропатий различного генеза: от патогенетического обоснования до доказательной медицины

Актуальной проблемой современной неврологии остаются нейропатии различного генеза, а их лечение нередко оказывается настоящим вызовом для врача. Анализ экспериментальных данных и результатов клинических исследований указывает на то, что эффективным средством терапии многих форм нейропатии является препарат Нейровитан – сбалансированный комплекс витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12}). В данном обзоре напомним основные предпосылки для включения витаминов группы В в схемы лечения нейропатии, преимущества Нейровитана и его доказательную базу при данной патологии.

Нейропатии: определение, классификация и лечебная тактика

Нейропатией принято называть поражение периферических нервов, вызванное различными экзогенными и/или эндогенными факторами и проявляющееся моторными, сенсорными, вегетативными и трофическими расстройствами. Этиологические факторы, которые приводят к развитию нейропатий, разнообразны: интоксикации (алкоголь, промышленные и бытовые яды), вирусные и бактериальные инфекции, коллагенозы, авитаминозы, злокачественные новообразования, заболевания внутренних органов и эндокринных желез (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз), применение сывороток и вакцин и т.д.

По длительности течения нейропатии разделяют на острые (до 40 дней), подострые (40–60 дней) и хронические (более 60 дней). В зависимости от локализации поврежденных нервов выделяют полинейропатию и мононейропатию. Полинейропатия чаще всего носит дистальный симметричный характер, но может быть и генерализованной, и асимметричной. В зависимости от того, какие неврологические нарушения преобладают, выделяют такие клинические формы полинейропатии: мотосенсор-вегетативную, сенсомоторную и вегетосенсомоторную. Также в виде отдельной формы выделяют вегетативную нейропатию, то есть поражение автономной нервной системы с нарушением различных вегетативных функций.

Лечение любой формы нейропатии должно быть комплексным и включать в себя следующие направления:

- этиотропное (терапия основного заболевания, вызвавшего поражение периферических нервов);
- патогенетическое (коррекция основных механизмов патогенеза нейропатий);
- симптоматическое (коррекция болевого синдрома);
- восстановительное (антихолинэстеразные препараты, физиотерапия, лечебная физкультура и др.).

Патогенетическое обоснование назначения комплексов витаминов группы В в лечении полинейропатий

Витамины группы В являются важным компонентом патогенетической, восстановительной и симптоматической терапии нейропатий как при остром, так и при хроническом течении. Они стимулируют естественные механизмы восстановления структуры и функции нервных волокон, защищают их от повреждающих факторов (например, окислительного стресса), способствуют улучшению передачи нервного сигнала и уменьшению болевого синдрома. Все

это обеспечивает уменьшение выраженности как нейропатических симптомов, так и неврологического дефицита.

Несмотря на то что все витамины группы В оказывают нейротрофические и нейромодулирующие эффекты, каждый из них является неизмененным компонентом лечения, поскольку отвечает за определенные функции и воздействует на специфические звенья патогенеза нейропатии. Так, тиамин (витамин B_1) задействован в энергетических процессах в нервных клетках и в регенерации поврежденных нервных волокон, является модулятором нейромышечной передачи и обладает антиоксидантной активностью. Рибофлавин (B_2) способствует восстановлению синтеза нейромедиаторов (серотонина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты – ГАМК), активации нисходящих тормозных серотонинергических путей (что приводит к снижению болевой чувствительности), ускорению регенерации пораженных нервов за счет активации синтеза транспортных белков. Пиридоксин (B_6) выступает кофактором более 100 ферментов, влияющих на структуру и функцию нервной ткани. При дефиците пиридоксина нарушается синтез сфингомиелина с развитием демиелинизации нервных волокон. Кроме того, пиридоксин увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в обменных процессах и в деятельности нервной системы. Цианокобаламин (B_{12}) восстанавливает структуру миелиновой оболочки, уменьшает высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров (прежде всего глутамата).

Поэтому для лечения нейропатий целесообразно использовать комбинированные препараты, содержащие комплекс витаминов группы В.

Преимущества препарата Нейровитан

Особого внимания клиницистов, занимающихся лечением нейропатий различного генеза, заслуживает препарат Нейровитан, представляющий собой сбалансированный пероральный комплекс витаминов группы В. Он содержит октотиамин (липофильный аналог тиамина, связанный с альфа-липоевой кислотой), рибофлавин, пиридоксин и цианокобаламин в эффективных терапевтических дозах. Следует при этом отметить уникальную технологию производства Нейровитана – в таблетке все витамины находятся в микрограммах, что исключает их нежелательное взаимодействие между собой и улучшает всасывание в пищеварительном тракте.

Поскольку лечение нейропатии должно быть достаточно длительным (от нескольких недель до нескольких

месяцев), таблетированная форма, безусловно, является преимуществом Нейровитана. Это удобно для пациента, исключает возможные осложнения, связанные с инъекционным введением препаратов витаминов группы В, и не требует использования услуг среднего медперсонала. Многочисленные исследования подтверждают, что таблетированный препарат Нейровитан не уступает по эффективности инъекционным препаратам витаминов В. Одной из причин такой эффективности может быть то, что у препарата Нейровитан решена проблема низкой биодоступности тиамина при пероральном приеме. Так, всасывание входящего в состав Нейровитана октотиамина (липофильной формы витамина B_1) осуществляется методом простой диффузии, поэтому антагонисты, которые обычно конкурируют с витамином B_1 за механизм активного транспорта, не мешают абсорбции. В результате биодоступность октотиамина составляет около 66% через 1 час и более 80% через 3 часа, тогда как у водорастворимых солей тиамина биодоступность не превышает 10% от принятой внутрь дозы препарата.

Результаты применения комплексных препаратов витаминов группы В в лечении различных видов нейропатии

Одной из актуальных проблем клинической неврологии является алкогольная полинейропатия. Среди лиц, страдающих алкоголизмом, ее частота, по данным разных авторов, составляет 3–67%. В исследовании T.J. Peters и соавт. (2006) была изучена эффективность лечения 325 больных с алкогольной полинейропатией с использованием витаминов группы В. Пациенты 1-й группы получали пероральный комплекс витаминов группы В; 2-й группы – дополнительно к витаминам группы В фолиевую кислоту (1 мг); 3-й группы – плацебо. У больных первых двух групп по сравнению с контрольной группой было отмечено значительное улучшение неврологического статуса: снижение интенсивности болевого синдрома, улучшение вибрационной чувствительности и выполнения координационных проб. При этом по параметрам безопасности и переносимости группы активного лечения не отличались от группы плацебо.

Целесообразно включение комплекса витаминов группы В в схемы терапии диабетической нейропатии, которая отмечается у 15–80% больных сахарным диабетом. Высокая эффективность и безопасность применения препарата Нейровитан в комплексном лечении

диабетической нейропатии была показана в ряде отечественных клинических исследований (Н.В. Лукаш и соавт., 2002; Н.А. Кравчун и соавт., 2004; В.В Черникова и соавт., 2011). Например, в работе В.В. Черниковой и соавт. (2011) Нейровитан показал высокую эффективность в уменьшении как нейропатической симптоматики, так и неврологического дефицита у пациентов с диабетической нейропатией и при этом совершенно не уступал парентеральным витаминным комплексам.

В лечебной практике врача-невролога часто встречается и такая патология, как туннельные мононейропатии, обусловленные сдавлением и повреждением сосудисто-нервного пучка в анатомически сформированных каналах или туннелях, образованных костями, мышцами, фасциями (при травмах, аномалиях строения, системных заболеваниях и т.д.). Результаты использования препарата Нейровитан в схеме лечения туннельных мононейропатий были оценены Т.А. Литовченко и соавт. (2011). Участники этого исследования были разделены на две группы: одна получала препарат Нейровитан в комплексной схеме лечения, а другая – нет. К концу исследования в группе Нейровитана отмечена более значимая положительная динамика данных электронейромиографии, более выраженное уменьшение болевого синдрома и более быстрое функциональное восстановление.

Еще одной часто встречающейся формой поражения периферической нервной системы является нейропатия лицевого нерва. Эффективность Нейровитана в лечении этой патологии изучена Т.В. Мироненко и соавт. (2009). Авторы применяли препарат на всех этапах лечения нейропатии – от острого до резидуального периода. Они убедились, что включение Нейровитана в схему лечения нейропатии лицевого нерва ускоряло процесс восстановления функции лицевого нерва и предотвращало тяжелые осложнения (прозоплегия, посттравматическая контрактура).

Таким образом, витамины группы В заслуженно занимают важное место в лечении нейропатий различного генеза. Среди препаратов этого класса оптимальным выбором можно считать Нейровитан, который содержит сбалансированный комплекс витаминов группы В в терапевтических дозах и доказал свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Таблетированный препарат Нейровитан удобен для пациентов, но при этом не уступает по эффективности инъекционным формам витаминов группы В. Благодаря этим преимуществам он получил широкое применение в клинической практике и заслуженное признание у врачей и пациентов, а также неоднократно занимал первое место в рейтинге «Фавориты Успеха» в номинации «Витамины для нервов».

Подготовила Наталья Терещенко

3v

Вортиоксетин: обзор эффективности, безопасности и переносимости с акцентом на когнитивные симптомы при большом депрессивном расстройстве

Продолжение. Начало в № 2/2016.

Прокогнитивные эффекты в клинических исследованиях

В одном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании R.S. McIntyre и соавт. (2014) оценивали когнитивные эффекты фиксированной дозы вортиоксетина в качестве первичной конечной точки у лиц с депрессией. В нем принимали участие взрослые пациенты с текущим большим депрессивным эпизодом и оценкой по шкале MADRS ≥ 26 баллов. Их рандомизировали в три группы для получения вортиоксетина в дозе 10 мг/сут, 20 мг/сут или плацебо в течение 8 недель. По сравнению с плацебо обе дозы препарата достоверно улучшали когнитивные функции по шкалам DSST (оценка скорости обработки информации, дополнительных функций и концентрации внимания) и RAVLT (оценка памяти) ($p < 0,001$). Интересно отметить, что прокогнитивный эффект вортиоксетина сохранялся даже независимо от его влияния на депрессивные симптомы.

Mahableshwarkar и соавт. (2015) провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в ходе которого оценили влияние вортиоксетина на когнитивные функции у пациентов с депрессией по сравнению с плацебо и дулоксетином. Вортиоксетин в дозе 10–20 мг/сут превосходил плацебо по изменению показателя DSST (первичная конечная точка; $p < 0,05$), а также показателей PDQ (опросник дефицита; $p = 0,001$), CGI-I (шкала общего клинического впечатления об улучшении состояния; $p < 0,05$) и UCSD UPSA (шкала оценки повседневных навыков Калифорнийского университета, Сан-Диего). В то же время эффективность дулоксетина не отличалась от таковой плацебо по шкалам DSST и UCSD UPSA.

Katona и соавт. (2012) провели вторичный анализ результатов собственного исследования с целью оценки влияния вортиоксетина на когнитивные функции у пациентов пожилого возраста с большим депрессивным эпизодом. Было показано, что вортиоксетин статистически значимо ($p < 0,05$) превосходит плацебо с точки зрения улучшения показателей DSST и RAVLT. В этом же исследовании дулоксетин улучшал показатель RAVLT по сравнению с плацебо, но не оказывал достоверного влияния на показатель DSST.

Эти данные, как и результаты работы Mahableshwarkar и соавт. (2015), согласуются с итогами исследования J. Raskin и соавт. (2007), в котором оценивалось влияние дулоксетина на когнитивные функции у пожилых взрослых и было показано превосходство этого препарата над плацебо по показателю RAVLT, но не DSST.

! Таким образом, приведенные данные четко указывают на то, что вортиоксетин обладает более широким спектром прокогнитивных эффектов, чем дулоксетин. Кроме того, как показал пат-анализ (статистический метод количественного анализа причинных связей), только вортиоксетин оказывает непосредственное воздействие на когнитивные функции, в то время как положительное влияние дулоксетина опровергнуто антидепрессивным эффектом.

Оценка безопасности

Вортиоксетин в целом хорошо переносился пациентами в клинических испытаниях. И хотя вероятность досрочного прекращения лечения вортиоксетином из-за

нежелательных явлений превышала таковую в группе плацебо, она была ниже, чем в группах препаратов сравнения (дулоксетина и венлафаксина).

Желудочно-кишечные побочные эффекты. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при приеме вортиоксетина в ходе исследований были тошнота, рвота и запор. L. Citrome (2014) подсчитал, что показатель NNH (количество пациентов, которых необходимо лечить для развития одного случая нежелательного явления) у всех доз вортиоксетина составляет 6 для тошноты, 28 – для рвоты и 64 – для запора.

Наиболее распространенным побочным эффектом была тошнота, при этом ее частота носила дозозависимый характер, достигая 32% при приеме вортиоксетина в дозе 20 мг/сут. Тошнота выступала практически единственной причиной досрочного прекращения лечения вортиоксетином, хотя в целом носила преимущественно транзиторный характер, была легкой или средней степени тяжести. В прямых сравнительных исследованиях частота тошноты в группе вортиоксетина была сопоставима или ниже, чем в группах сравнения (венлафаксина и дулоксетина).

Сексуальная дисфункция. Частота жалоб на сексуальную дисфункцию была низкой как в рандомизированных, так и в открытых клинических испытаниях вортиоксетина.

В то же время в ряде исследований была проведена проспективная оценка риска развития сексуальной дисфункции с использованием надежного объективного критерия – Аризонской шкалы сексуального опыта (ASEX). Это важно, поскольку частота сексуальной дисфункции при простом сбore жалоб может быть занижена, при этом она является очень распространенным побочным эффектом селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и часто становится причиной низкой приверженности к лечению. В обобщенном анализе семи плацебо-контролируемых клинических испытаний частота сексуальной дисфункции у мужчин согласно результатам теста ASEX составила 16; 20; 19 и 29% для суточных доз вортиоксетина 5, 10, 15 и 20 мг соответственно по сравнению с 14% в группе плацебо. В свою очередь, у женщин она составила 22, 23, 33 и 34% для доз 5, 10, 15 и 20 мг соответственно по сравнению с 20% в группе плацебо.

В 8-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании P. Jacobsen и соавт. (2014) приняли участие 447 пациентов с хорошо контролируемым большим депрессивным расстройством и сексуальной дисфункцией, индуцированной приемом СИОЗС. Участников рандомизировали в две группы – для перевода с СИОЗС на вортиоксетин либо эсциталопрам (начиная с 10 мг/сут с потенциальным увеличением дозы до 20 мг/сут). Первичной конечной точкой исследования было изменение показателя по шкале сексуальной функции CSFQ-14 по сравнению с исходным значением. Через 8 недель терапии в группе вортиоксетина отмечено значительно более выраженное улучшение показателя CSFQ-14 по сравнению с эсциталопрамом ($p = 0,013$). По вторичным конечным точкам клинической эффективности группы были сопоставимы между собой. Таким образом, это исследование показывает потенциал вортиоксетина в нивелировании сексуальной дисфункции, вызванной СИОЗС, при сохранении клинической эффективности в отношении симптомов депрессии.

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

Анализ данных, полученных в ходе краткосрочных исследований, показал, что лечение вортиоксетином не приводило к каким-либо клинически значимым изменениям артериального давления и частоты сердечных сокращений. Кроме того, в 2-недельном рандомизированном исследовании, в котором вортиоксетин в дозе 10 мг и 40 мг сравнивали с плацебо и моксифлоксацином, не показал значительного увеличения продолжительности интервала QTc.

Серотонинергическая трансмиссия и модуляция играют определенную роль в гемостазе, и поэтому для ингибиторов обратного захвата серотонина обнаружена связь с повышенным риском кровотечений. Для вортиоксетина не установлена непосредственная активность в отношении рецепторов 5-HT2A, связанных с агрегацией тромбоцитов. Однако некоторое влияние на гемостаз возможно посредством подавления SERT и увеличения внеклеточной концентрации серотонина. Поэтому несмотря на то что в клинических испытаниях вортиоксетина коагулопатии не наблюдались, рекомендуется с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями свертываемости крови.

! Таким образом, в целом имеющиеся сегодня данные клинических исследований позволяют считать вортиоксетин препаратом с благоприятным профилем безопасности и потенциально лучшей переносимостью по сравнению с обычнымиmonoаминергическими антидепрессантами.

Резюме и выводы

Вортиоксетин является новым антидепрессантом с мультиомодальным механизмом действия, который помимо ингибирования SERT оказывает также влияние на рецепторы 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT3 и 5-HT7. За счет этого вортиоксетин модулирует трансмиссию не только серотонина, но и других нейромедиаторов, связанных с настроением и когнитивными функциями (в том числе дофамина, глутамата, ГАМК, ацетилхолина, норадреналина).

При большом депрессивном расстройстве (БДР) часто отмечается когнитивная дисфункция, усугубляющая течение заболевания. В других публикациях подробно рассматривается роль когнитивных нарушений при БДР, а также доступные нейрокогнитивные тесты. В то же время лишь в незначительном количестве небольших исследований прицельно оценивались прямые и независимые эффекты терапии антидепрессантами на когнитивные функции у взрослых пациентов с БДР в качестве первичной конечной точки. При этом по результатам большинства из них не ясно, является ли улучшение когнитивных функций независимым эффектом или же результатом улучшения настроения. Потенциал вортиоксетина улучшать когнитивные функции независимо от его антидепрессивного эффекта является объектом значительного интереса. В настоящее время проводятся три открытых исследования, в которых оценка когнитивных эффектов вортиоксетина является первичной конечной точкой эффективности (NCT02272517; NCT02279953; NCT02279966), а также одно испытание по изучению связи между когнитивными симптомами и производительностью труда на фоне лечения вортиоксетином по поводу БДР (NCT02332954).

Как и другие исследования, в ходе которых оценивалась эффективность различных

антидепрессантов, большинство плацебо-контролируемых исследований эффективности вортиоксетина при БДР были сосредоточены на симптоматическом улучшении (с акцентом на настроение), а не на симптоматической ремиссии. Учитывая потенциал вортиоксетина относительно улучшения когнитивных функций независимо от нормализации настроения, полезно будет оценить его роль в достижении ремиссии.

Хотя вортиоксетин продемонстрировал значительное улучшение по сравнению с плацебо в отношении симптомов депрессии в большинстве клинических исследований, не все испытания дали положительные результаты. Для объяснения этого было предложено несколько гипотез. Прежде всего заслуживает внимания тот факт, что в исследованиях антидепрессантов достаточно ярко проявляется эффект плацебо, что могло стать причиной отсутствия клинически значимой эффективности применяемого препарата в одних исследованиях и относительно небольшого терапевтического эффекта – в других. Интересно также отметить, что два исследования, в которых вортиоксетин не превосходил плацебо, были проведены исключительно в США. В еще одном испытании, которое также выполнялось только в США, вортиоксетин продемонстрировал скромное преимущество по сравнению с плацебо. Предполагается, что за такие результаты отвечает более низкая приверженность к лечению в исследованиях, проводимых в США. Так, согласно данным производителя вортиоксетина концентрация метаболитов препарата в образцах мочи пациентов из США оказалась значительно ниже по сравнению с пациентами из Европы или других частей мира. Эти результаты не могут быть объяснены демографическими различиями (например, весом, индексом массы тела) и, вероятно, являются следствием несоблюдения режима приема препарата. Кроме того, повлиять на результаты могло использование метода статистического анализа, поскольку при применении другой методики для анализа тех же данных результаты оказались статистически значимыми.

СИОЗС и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН) обычно используются в качестве антидепрессантов первого ряда, поскольку считаются препаратами с более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими антидепрессантами. Однако они характеризуются достаточно высоким риском некоторых неприятных нежелательных явлений, которые могут существенно снижать комплайенс, например, сексуальной дисфункции. Во всех исследованиях по оценке эффективности и переносимости антидепрессантов пациенты имели возможность сообщать о сексуальной дисфункции как о побочном эффекте терапии. Однако характер этого нежелательного явления таков, что его частота оказывается существенно заниженной, если оценивать ее по самостоятельным сообщениям пациентов. Использование специальных шкал для оценки сексуальных функций дает более реальную картину по распространенному такого побочного эффекта. Опубликованный ранее метаанализ A. Serretti и A. Chiesa показал, что распространенность сексуальной дисфункции при применении СИОЗС и ИОЗСиН варьирует от 25 до 80%, причем такие препараты, как флуоксетин, пароксетин, циталопрам, венлафаксин и сертралин характеризуются частотой,

превышающей 70%. В свою очередь, в исследовании с участием пациентов с сексуальной дисфункцией, индуцированной СИОЗС, те из них, кто был переведен на вортиоксетин, показали значительное улучшение показателя по шкале CSFQ-14 по сравнению с пациентами, переведенными на эсциталопрам. Таким образом, имеющиеся сегодня данные позволяют говорить о таком преимуществе вортиоксетина, как более низкий риск сексуальной дисфункции, чем у СИОЗС или ИОЗСиН, и потенциал в уменьшении этого нежелательного явления, индуцированного СИОЗС. Хотя было бы полезным проведение большего количества прямых сравнительных исследований.

Существует гипотеза, что тошнота, которая наблюдается у части пациентов, принимающих вортиоксетин и другие антидепрессанты, является результатом ингибирования SERT и стимуляции рецепторов 5-HT1A. В свою очередь, антагонизм вортиоксетина к 5-HT3-рецепторам может играть определенную роль в ослаблении желудочно-кишечных побочных эффектов, что, вероятно, и объясняет более низкую частоту этого нежелательного явления при приеме вортиоксетина в клинических испытаниях по сравнению с традиционными ингибиторами SERT. Так же следует отметить некоторую дозозависимость частоты этого побочного эффекта, поэтому она может быть сведена к минимуму при использовании наименьшей эффективной дозы препарата.

Для оценки клинической эффективности и безопасности вортиоксетина по сравнению с другими антидепрессантами важно проведение исследований с активными comparatorами. На сегодняшний день представлены результаты двух таких клинических испытаний. В одном из них было показано, что вортиоксетин превосходит по эффективности агомелатин. Второе исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность с венлафаксином – часто используемым ИОЗСиН. Но поскольку ни одно из них не имело группы плацебо, значимость их результатов – ограничена.

! Таким образом, вортиоксетин доказал свою эффективность в условиях клинических испытаний и оказывает положительное влияние как на аффективные симптомы, так и независимо от этого на когнитивные функции при БДР. Скромные терапевтические результаты традиционных антидепрессантов, мультиmodalный механизм действия вортиоксетина, его способность избирательно воздействовать на несколько доменов депрессивной патологии, надежные доказательства клинической эффективности и приемлемый профиль безопасности позволяют охарактеризовать его как новый перспективный препарат для лечения БДР.

Експертное мнение

Разработка лекарственных средств для лечения расстройств настроения в течение последних нескольких десятилетий была привязана к общей хорошо знакомой формуле. В частности, дизайн регистрационных испытаний был в первую очередь направлен на оценку влияния антидепрессантов на общую тяжесть симптомов депрессии. Однако в течение последнего десятилетия акцент сместился на симптоматическую ремиссию при БДР как критически важную конечную точку. В то же время сегодня отсутствуют убедительные данные о том, что между антидепрессантами существуют высоковоспроизводимые различия по их способности обеспечивать достижение ремиссии. Также дизайн клинических испытаний, к сожалению, не дает возможности адекватно дифференцировать антидепрессанты между собой, особенно по их эффективности в отношении отдельных симптомов/групп симптомов/доменов.

Когнитивная дисфункция считается важным транснозологическим доменным нарушением, характерным для многих психоневрологических расстройств, включая БДР, и в значительной степени определяющим общее состояние здоровья таких

пациентов. Вортиоксетин – первый антидепрессант, который продемонстрировал эффективность в уменьшении когнитивной дисфункции у взрослых пациентов с БДР в исследованиях, в которых когнитивная функция была первичной конечной точкой. Вортиоксетин в отличие от дулоксетина смог показать превосходство над плацебо по комбинированной когнитивной конечной точке, включавшей оценку исполнительных функций, скорости обработки информации и внимания. Результаты пат-анализа и подгруппового анализа вместе с временными уменьшением общей тяжести симптомов депрессии и улучшением когнитивных функций свидетельствуют против гипотезы о том, что прокогнитивный эффект вортиоксетина является псевдоспецифическим (то есть эпифеноменом). Наряду с демонстрацией независимого эффекта на когнитивные функции вортиоксетин также показал лучшие

функциональные результаты по сравнению с дулоксетином.

Маловероятно, что положительное влияние вортиоксетина на когнитивные функции у взрослых пациентов с БДР является специфическим именно для этой группы. Более вероятно, что его преимущества в когнитивном домене могут наблюдаться и при других психических расстройствах. Полезно было бы также изучить возможность сочетанного применения вортиоксетина с другими психотропными препаратами, обладающими прокогнитивным эффектом (например, психостимуляторами), а также с психосоциальными стратегиями, нацеленными в первую очередь на когнитивный домен (например, когнитивной ремедиации).

Экономические издержки, связанные с БДР, хорошо известны. При этом первостепенное значение имеет нарушение социального функционирования человека,

особенно на работе. С этой точки зрения интересно определить, приведет ли улучшение когнитивных функций, обеспечиваемое вортиоксетином, к повышению производительности труда. Такой исход был бы весьма значительным для всех заинтересованных сторон и предоставил бы дополнительные доказательства необходимости своевременного выявления, лечения и профилактики БДР с точки зрения обеспечения оптимальных результатов и снижения затрат.

Перевод с англ. Наталья Мищенко

Список литературы находится в редакции.

M. Al-Sukhni, N.A. Maruschak, R.S. McIntyre. Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder, Expert Opinion on Drug Safety, 2015, 14:8, 1291-1304.

3

БРІНТЕЛЛІКС - АНТИДЕПРЕСАНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ДІЇ З ПРЯМЫМ ВПЛИВОМ НА КОГНІТИВНУ ФУНКЦІЮ³

- Брінтеллікс ефективний у лікуванні усіх симптомів депресії (за шкалою MADRS) у різних груп пацієнтів¹⁻³**
- Брінтеллікс добре переноситься¹⁻³**
- Початкова, підтримуюча доза Брінтеллікс 10 мг на добу, немає необхідності поступового зниження дози³**

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
Торгове назва: Брінтеллікс®. Реєстраційне посвідчення № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 29.12.2014 № 1019), діє до 29.12.2019. **Діюча речовина:** вортиоксетин. 1 віскра півкового оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортиоксетину. **Фармакотерапевтична група:** Антидепрессанти. Код ATX N06A X26. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії вортиоксетину поєднаний з іншим мультимодальним активістом: якіє з поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модулізації активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Вортиоксетин є антагоністом 5-HT3, 5-HT7 і 5-HT1D рецепторів, частковим агоністом 5-HT1B рецептора, агоністом 5-HT1A рецептора та інгібітором 5-HT3 транспортера, викликає модулізацію нейротрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, ноадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У дозах 5 мг доз вортиоксетину від 5 до 20 мг на добу ефективність і переносимість у пацієнтів відповідає результатам досліджень у пацієнтів з депресією після неадекватного відповіді на лікування існуючого епізоду СІЗС/СІЗН вортиоксетин у добовій дозі 10-20 мг була статистично значною ефективністю ніж агомелатин у добовій дозі 25-50 мг (за MADRS). У дослідженнях впливу на когнітивні процеси виявилось, що ефект вортиоксетину головним чином обумовлений прямим впливом на когнітивну функцію, а не косвеним впливом через поліпшення симптомів депресії. Вортиоксетин не проявляє будь-якого кінцевого зникаючого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність становить 75 %. Середній період напіввиведення – 66 годин. Стійка концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 тижні. **Показання:** Лікування великого депресивного розладу у дорослих. **Протигоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої складової препарату. Одиночні застосування з неселективними інгібіторами монаміноксидаз (МАО) або селективними інгібіторами МАО-А. **Способ застосування та дози.** Застосовується внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг один раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта доза можна збільшити максимально до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії продовжується застосування дози 5 мг на добу. Застосування відбувається для змінення антидепресивного ефекту. Лікування Брінтеллікс можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози. Корекція дози для пацієнтів пільного віку виключно на основі віку не потрібна. Застосування дози не рекомендується. **Особливості застосування.** Пацієнти та їх опікуни слід попередити про необхідність моніторингу кінцевого потрішенні, супідальні поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негативно, якщо наявні ці симптоми. Судома потенційним ризиком при застосуванні антидепрессантів. Слід уважно контролювати прояв симптомів серотонінового синдрому або нейролептичного зловживання. Брінтеллікс слід призначати з обережністю пацієнтам з алергією мані/ігноранії і притинити застосування, якщо набуває розвиток маніакальної фази. Як і при застосуванні будь-якого антидепрессанту серотонінергічної дії, можливі аномальні кровообігу та кровотечі. Пацієнти із гіпотиреоїдізмом дозично притинити застосування Брінтеллікс і розпочати відповідне медичне втручання. Пацієнти з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю слід проводити обережність. Не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часті: нудота. Часті: зменшення апетиту; патологічні сновидіння; запаморочення; діарея, запор, бліварені; сірбів; генералізовані. Нечасті: бруксізм; рум'янці; пітність у нічній час. Побічні реакції були зважено легкими або помірними, спостерігалися протягом перших двох тижнів лікування, як правило, були мінімічними та зазвичай не приводили до припинення терапії. **Упаковка.** 14 таблеток у блістері, 2 блістери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептром. **Виробник.** Х. Лундбек А/С, Оттілавей 9, 2500 Ванлі, Данія. Дата останнього перегляду: 29.12.2014.

*документація про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних підприємств

1. Montgomery S et al. Hum Psychopharmacol. 2014 Sep;29(5):470-82. doi: 10.1002/hup.2424.
2. Alvarez E et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2012; 15(5): 589-600.
3. Brintellix. Summary of Product Characteristics. 2015.

Представництво Лундбек Експорт А/С в Україні:
площа Спортивна 1а, м. Київ, 01601
044 490 29 10

Тикозные расстройства: диагностика и терапия

Тикозные расстройства могут проявляться как в виде единичных, едва заметных подергиваний глазных век, так и приводить к тяжелой социальной дезадаптации в случае стигматизирующих сокращений нескольких групп мышц и вокализаций. Лица с тикозными расстройствами, а также члены их семей могут испытывать существенный дискомфорт из-за симптомов расстройства, нередко становятся объектами насмешек, издевательств, неадекватной реакции со стороны других людей, родителей, что может привести к дисфункциональным отношениям в системе родитель-ребенок. Проявления тикозного расстройства могут стать существенной проблемой для детей в социальных ситуациях, например, когда голосовые тики проявляются в кинотеатре или во время занятий в школе. С другой стороны, некоторые из лиц, страдающих тикозным расстройством, успешно используют собственные стратегии контроля над тикозными проявлениями, живут иправляются с ними, не прибегая к лекарственной терапии.

Для типологии расстройства используются диагностические критерии МКБ-10 (Международной классификации болезней – ВОЗ, 1996) и DSM-5. Классифицируются расстройства обычно в соответствии с критериями руководства по диагностике и статистике психиатрических расстройств (Американская психиатрическая ассоциация, 2015). В DSM-5 тикозные расстройства классифицируются как разновидность двигательных расстройств в разделе расстройств нейроразвития. В МКБ-10 тикозные расстройства отнесены к рубрике поведенческих и эмоциональных расстройств, обычно начинающихся в детском и подростковом возрасте.

В таблице 1 представлена классификация тикозных нарушений.

Тикозные расстройства, транзиторные или хронические, оцениваются в зависимости от продолжительности симптомов: в случае транзиторного тикозного расстройства симптомы делятся менее 12 месяцев, в основном встречаются у детей школьного возраста и, как правило, не требуют специального лечения.

Диагноз синдрома Жиля де ла Туретта (или просто расстройства Туретта) может быть выставлен в тех случаях, когда несколько моторных тиков и по меньшей мере один вокальный тик присутствуют одновременно или присутствовали в прошлом. Моторные и вокальные тики не обязательно проявляются в одно и то же время, но должны отмечаться почти каждый день в течение по крайней мере одного года для постановки данного диагноза. Манифестирует расстройство Туретта, как правило, в возрасте до 18 лет; редко встречается первично в зрелом возрасте.

Эпидемиология

Согласно статистике от 4 до 12% всех детей страдают от тикозного расстройства в течение некоторого периода времени на протяжении жизни. Примерно 3-4% больных страдают хроническим тикозным расстройством и около 1% – расстройством Туретта (Rothenberger et al., 2007). У детей и подростков тикозные расстройства встречаются в 10 раз чаще, чем у взрослых (Kerbeshian и Burd, 1992). Это позволяет говорить о высокой частоте спонтанных ремиссий у более молодых пациентов. Мальчики страдают тикозными расстройствами в 3-4 раза чаще, чем девочки (Freeman, 2007). Существует семейная (наследственная) предрасположенность (O'Rourke et al., 2011).

Культуральные особенности

Распространенность расстройства Туретта в мире составляет около 1%

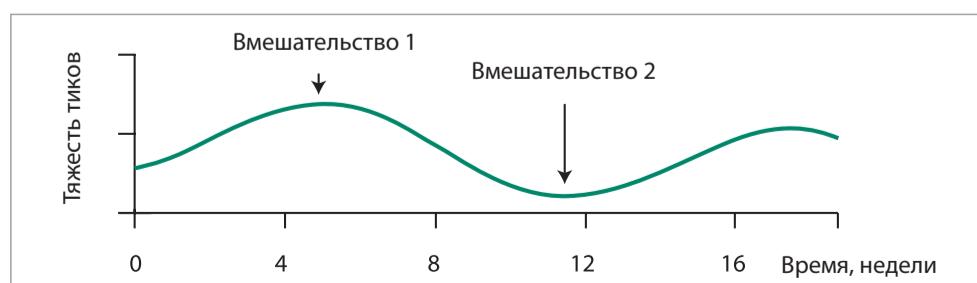


Рис. 1. Оценка эффективности лечения при синдроме Туретта в свете естественного обострения и убывания симптоматики

(Robertson et al., 2009). Тем не менее показатели заболеваемости в ряде стран значительно ниже. Существующие различия частично отражают использование различных классификационных систем, расовые генетические и культуральные различия в обращаемости за медицинской помощью (Robertson, 2008). Китай, например, имеет более низкие показатели распространенности, что предположительно связано с использованием национальной классификационной системы. Частота встречаемости тикозных расстройств также ниже среди афроамериканцев в США. Тикозные расстройства крайне редко диагностируются в Африке, к югу от Сахары. В противоположность приведенным данным об эпидемиологических различиях межкультуральный обзор Staley и соавт. (1997) демонстрирует, что демография, история семьи, клинические особенности, сопутствующие заболевания и результаты лечения были в основном одинаковыми в разных культурах.

Возраст манифестиации тикозных расстройств и дальнейшее течение

Тики обычно появляются в возрасте от 2 до 15 лет. Однако пик манифестиации приходится на возраст от 6 до 8 лет. Как правило, первыми симптомами являются простые двигательные тики лица, например моргание или гримасничанье. Со временем они распространяются на плечи, конечности и туловище. Вокальные тики обычно появляются спустя 2-4 года после моторных тиков (Leckman et al., 1998).

В большинстве случаев тикозная симптоматика характеризуется значительным полиморфизмом в части локализации, вовлечения групп мышц, генерализации, интенсивности и частоты. Родители детей могут испытывать сложности при описании клинических проявлений тикозных расстройств, оценке клинической динамики. Колебания частоты тикозных проявлений обычно отмечаются через неравные промежутки времени, примерно каждые 6-12 нед, нередко без какой-либо видимой причины (Roessner et al., 2004). Данные колебания являются одной из основных отличительных черт при дифференциальной диагностике синдрома Туретта и аномальных движений, которые встречаются при других заболеваниях, таких как дистония или хорея, которые обычно не изменяются или имеют менее акцентированные колебания.

Колебания частоты тикозных проявлений нужно учитывать при оценке эффективности лечения при синдроме

Туретта (рис. 1). В период времени после вмешательства 1 наблюдается самопривильное спонтанное снижение частоты и тяжести тиков, вследствие чего родители будут отмечать улучшение вне зависимости от того, насколько на самом деле эффективным было вмешательство, а также отметят улучшение, даже если назначения незначительно усилият или не будут иметь влияния на тики. Терапевтическое вмешательство, начало которого приходится на период времени 2, может сопровождаться увеличением тиков независимо от вмешательства, направленного на уменьшение тиков. В любом случае эффект терапевтического вмешательства должен ослабить естественную амплитуду тиков. Оценку эффективности лечения детей с расстройством Туретта можно проводить только после длительного периода наблюдения (Roessner et al., 2011).

Усиление тикозной симптоматики вне зависимости от эффективности лечения обычно происходит в подростковом возрасте. В зрелом возрасте нередко наблюдается ремиссия тикозных проявлений (Sandor et al., 1990). В результате у детей и подростков расстройство встречается в 10 раз чаще, чем у взрослых.

С возрастом пациенты, страдающие тикозными расстройствами, более эффективно контролируют тики и часто в состоянии подавлять их в течение нескольких минут или нескольких часов.

Тем не менее после периода подавления пациенты часто испытывают обсессивную потребность демонстрировать тикозные проявления с повышенной интенсивностью (Banaschewski et al., 2003). Некоторые дети способны подавлять свои тики в течение учебного процесса днем, но как только ребенок попадает домой, тики проявляются с большей интенсивностью и у ребенка появляется чувство напряжения, которое возникает вследствие временного подавления обсессивной потребности совершать импульсивные движения.



И.А. Марценковский



К.В. Дубовик

Тяжесть тикозного расстройства в детском возрасте слабо коррелирует с большей или меньшей злокачественностью протекания тикозного расстройства в зрелом возрасте. К предикторам неблагоприятного течения расстройства можно отнести:

- случаи тиков в семейной истории;
- наличие голосовых или комбинированных тиков;
- коморбидное гиперкинетическое расстройство;
- коморбидное обсессивно-компульсивное расстройство;
- наличие эпизодов импульсивного поведения с агрессией в отношении себя или других.

Спонтанная ремиссия хронических простых или множественных тиков встречается в 50-70% случаев и от 3 до 40% при расстройстве Туретта (Erenberg et al., 1987).

Некоторые особенности этиологии и патогенеза

Несмотря на то что причина первичных тикозных нарушений точно не установлена, считается, что нарушения возникают при взаимодействии генетических, нейробиологических и психологических факторов, а также факторов окружающей среды. Дизрегуляция в кортико-стриато-таламо-кортикальной системе с нарушениями дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиссии, как полагают, ответственна за возникновение тиков. Считается, что чрезмерная плотность дофаминовых (D_1 , D_4) рецепторов и дофаминовая нейротрансмиссия в базальных ганглиях

Таблица 1. Классификация тикозных нарушений в соответствии с МКБ-10 и DSM-5

МКБ-10	DSM-5
F95.0 Транзиторное тикозное расстройство	307.21 Транзиторное тикозное расстройство
F95.1 Хроническое двигательное или вокальное тикозное расстройство	307.22 Хроническое двигательное или вокальное тикозное расстройство
F95.2 Комбинированное вокальное и множественное двигательное тикозное расстройство (синдром Туретта)	307.23 Расстройство Туретта
F95.8 Другие тикозные расстройства	307.20 Тикозное расстройство NOS (иная этиология)
F95.9 Неопределенные	

Таблица 2. Клинические варианты моторных и вокальных тиков

Моторные тики	Вокальные тики
Моргание Вращение глазами Гримасничанье Встряхивание головой Подергивания плечами Подергивания туловищем и тазом Подергивания животом Движения рук и кистей рук Движения ног и ступней	Покашливания Прочистка горла Шмыганье носом Свист Хрюканье Животные звуки (звуки животных) Произнесение слов Произнесение слов Крики

приводят к дефициту подкоркового торможения и нарушению автоматического управления движениями, которые в последующем клинически выглядят как моторные или вокальные тики (Leckman et al., 1997; Singer, 2011).

Семейная предрасположенность выступает как фактор риска. Отягощенная наследственность встречается в половине случаев (Singer и Walkup, 1991). Анте-,peri- и постнатальные факторы рассматриваются как возможные факторы риска. Обсуждается предиспонирующая роль преждевременных родов, перинатальной гипоксии, низкого веса при рождении, а также чрезмерного потребления никотина и кофеина матерью во время беременности. В редких случаях тики могут развиваться как вторичный симптом при опухолях, отравлениях, инфекциях, травмах головы или сосудистых заболеваниях головного мозга (Burd et al., 1999; Mathews et al., 2006).

При помощи методов нейровизуализации было установлено, что для пациентов с тикозными расстройствами характерен меньший объем базальных ганглиев и мозолистого тела (неоднородность исследуемых образцов усложняет оценку, например, наличие пациентов, в течение многих лет применяющих препараты для лечения тикозного расстройства). Кроме того, сложно учитывать значительные колебания метаболизма глюкозы в базальных ганглиях, префронтальной и соматической сенсомоторной коре, островковой и височной долях головного мозга. Было установлено также, что помимо нарушений нейротрансмиссии дофамина нарушения нейротрансмиссии дофамина и норадреналина могут участвовать в патогенезе тикозных расстройств.

Плохое воспитание детей больше не рассматривается в качестве фактора риска для тикозных расстройств. Тем не менее влияние окружающей среды, в первую очередь психологического стресса, несомненно, влияет на степень тяжести тикозного расстройства. Травматический опыт, страхи, эмоциональные травмы и социальное давление, как правило, приводят к усилению тиков.

Клініческа картина тиков

Тики – внезапные, резкие, быстрые непроизвольные движения, вовлекающие различные группы мышц, с или без

вокализаций. Тики, как правило, являются кратковременными, повторяющимися серийными движениями. Они могут быть классифицированы в зависимости от степени сложности как простые и сложные, а в зависимости от модальности – как двигательные и вокальные тики (Rothenberger et al., 2007).

Моторные тики варьируются от простых, резких движений, таких как моргание, сморщивание, подергивание плечами, до сложных поведенческих паттернов, например приседания или подпрыгивания. В отдельных случаях сложные моторные тики могут представлять собой непристойные жесты (копропраксию), например, в виде импульсивного стягивания штанов, или носить характер автоагрессивных компульсий с самоповреждениями (например, удары кулаком по голове, самоукусы). В некоторых случаях тикозные движения обессиленно повторяют или имитируют движения других людей (эхопраксия) (табл. 2).

Вокальные или звуковые тики – не-произвольное произношение звуков, шумов, слов или предложений. Простые вокальные тики проявляются в виде покашливания, «прочистки горла», хрюков, скрипа или громких криков. Более сложные вокальные тики включают непроизвольные вокализации в виде слов, слов или предложений. Редко менее чем у 20% лиц, страдающих расстройством Тюттерта (Rothenberger et al., 2007), отмечается ко-пролалия (произнесение нецензурных или агрессивных слов или предложений). В других случаях больные чувствуют себя вынужденными повторять ранее произнесенные ими слова (палилалия) и/или повторять слова, которые ранее говорил кто-то другой (эхолалия).

В возрасте 10 или 11 лет у детей начинают формироваться предупреждающие ощущения. Это может быть любой вид ощущения: как правило, ощущения щекотки, зуда или покалывания в области мышечных групп, вовлеченных в тикозные движения, информирующие о скором возникновении тика (Steinberg и соавт., 2010).

Особенности постановки диагноза тикозного расстройства

Для постановки диагноза должна быть собрана подробная история болезни начиная с рождения. Кроме того, могут использоваться стандартизованные опросники. Так, опросник детского поведения (Achenbach, 1991) используют для

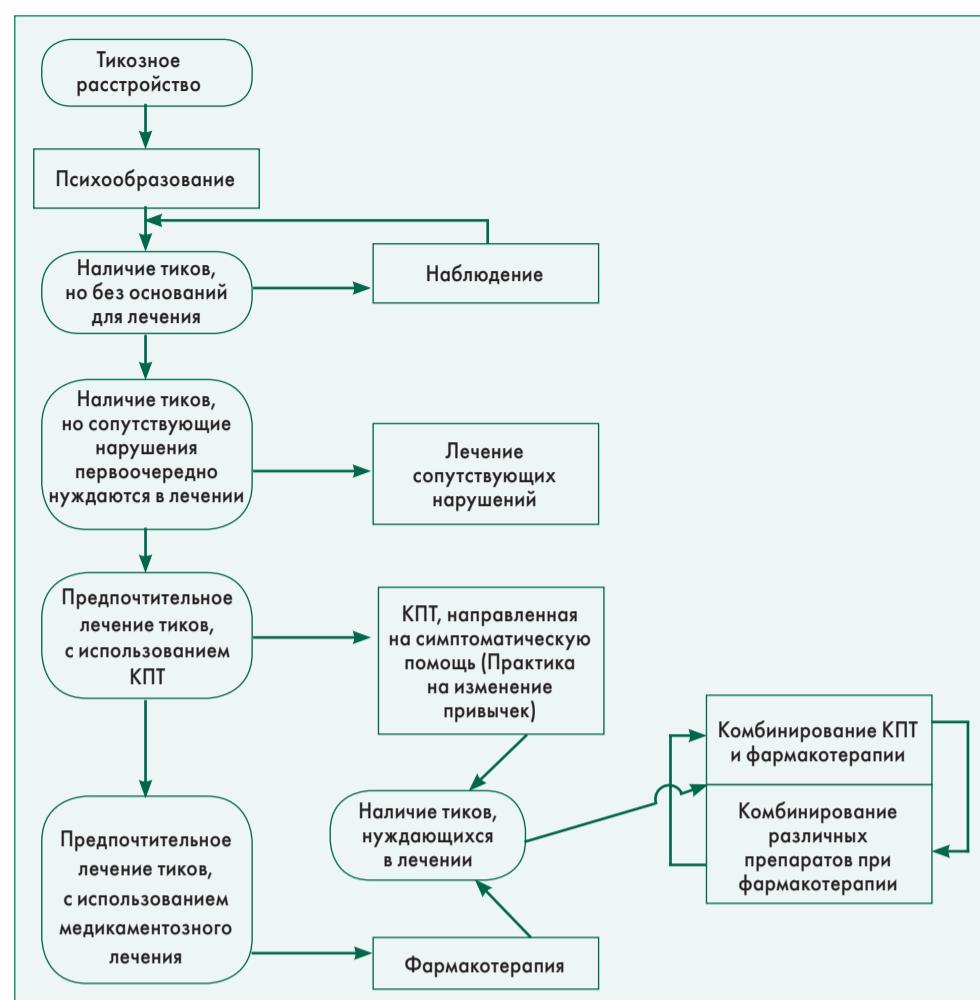


Рис. 2. Варианты решений для лечения тикозных нарушений, включая синдром Тюттерта (Roessner et al., 2011)

получения информации о возможных сопутствующих расстройствах. Анкета сильных сторон и трудностей (Goodman, 1997) также может быть рекомендована для этой цели. Специфические опросники или полуструктурированные интервью для скрининга собственно тикозной симптоматики, такие как Общая Ельская шкала оценки тикозных проявлений (Yale Global Tic Severity Scale, YGTS) (Leckman et al., 1989) и шкала оценки тяжести синдрома Тюттерта (Tourette's Syndrome Severity Scale, TSSS) (Walkup et al., 1992), не обязательны для постановки диагноза, но рекомендованы для оценки клинических особенностей и тяжести расстройства. Родительская оценка или самооценка может быть проведена при помощи пересмотренного Ельского списка симптомов для синдрома Тюттерта (Tourette's syndrome Symptom List Revised, TSSL-R) (Leckman et al., 1989).

Следует проводить тщательное физическое и неврологическое обследование, включая электроэнцефалограмму (ЭЭГ). Основной целью является исключение других возможных заболеваний, которые способны вызвать подобные симптомы. Магнитно-резонансная томография (МРТ) не используется, если нет оснований для диагностики органического поражения головного мозга. Электрокардиографическое исследование (ЭКГ), оценка функционирования щитовидной железы или другие процедуры (например, метаболические тесты) не проводятся при отсутствии патологических результатов.

Оценка интеллекта не осуществляется, если нет других данных, свидетельствующих о проблемах в данной сфере. Заполнение анкет дает хорошую возможность наблюдать за пациентом в сложных ситуациях, даже если больные находятся в ремиссии в течение определенного периода времени.

Дифференциальная диагностика и сопутствующие заболевания

Определенные обстоятельства могут вызывать изменения тикозной симптоматики. Эмоциональные состояния, такие как страх, радость или напряженность, часто приводят к увеличению тиков. Их уменьшение можно наблюдать при смене занятий, требующих высокой концентрации внимания, уменьшении потребления каннабиса или алкоголя.

Тики редко мешают целенаправленным движениям, например таким, как езда на велосипеде. Возможно появление тиков во время любой из стадий сна, хотя с меньшей частотой, интенсивностью и сложностью проявлений. Вышеуказанные характеристики позволяют дифференцировать тики с большинством других двигательных расстройств (табл. 3).

Около 65% детей и подростков с хроническими двигательными или вокальными тикозными расстройствами имеют сопутствующие расстройства (табл. 4). Приблизительно 90% пациентов с тикозным расстройством имеют одно или несколько психических расстройств (Freeman, 2007). Вероятность наличия сопутствующих расстройств возрастает с усилением тяжести тиков, ранним началом и отягощенным семейным анамнезом.

Терапия тикозных расстройств

Псиообразование

Псиообразование с участием пациента, а также лиц, выполняющих уход за больным, следует проводить в начале лечения. Кроме того, необходимо обсудить варианты лечения и возможные причинные факторы. Так же полезно участие в группах самопомощи. Лечение обычно происходит амбулаторно; стационарное лечение необходимо в тяжелых случаях, требующих более обширного обследования или при наличии серьезных коморбидных расстройств. На рисунке 2 представлены возможные варианты терапевтических решений (Roessner et al., 2011).

Псиообразование предполагает предоставление подробной информации группе первичной поддержки ребенка, учителям, воспитателям в отношении расстройства, его клинических проявлений, течения, прогноза, необходимости обследований и вариантов лечения. Информация, которая является полезной для учителей, включает в себя рекомендации, позволяющие учитывать особые образовательные потребности ребенка, сведения о том, сможет ли он сдавать экзамены самостоятельно, необходимо ли ему предоставить возможность покидать класс в течение коротких

Продолжение на стр. 46.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика моторных тиков (Roessner и Wanderer, 2010)

Особенности тиков	Расстройства, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику
Озабоченность контролем над тиками	Непроизвольные движения при гиперкинетическом расстройстве
Повторяемость тиков	Обсессивно-компульсивные симптомы
«Расширенные» тики ¹	Расстройства психогенного происхождения
Монотонность тиков	Стереотипии
Вращение глазами	Абсансы
Быстрые шаркающие шаги	Акатизия, юношеский паркинсонизм
Искаженные и похожие ² тики	Дистония/дискинезия
Судорожные гримасы	Блефароспазм
«Отрывистые» (с тряской) тики	Хорея
Тики «вздрагивания»	Миоклонус
Тики во время сна	Синдром беспокойных ног, эпилепсия сна, парасомния

¹Может быть движение или звук в более акцентированной форме, при этом не хватает внезапности или неуправляемости, характерной для типичного тика.
²Может включать извилистые или судорожные движения.

Таблица 4. Психические расстройства, связанные с тикозными нарушениями

Сопутствующее расстройство	Удельный вес детей с тикозным расстройством, %
Гиперкинетическое расстройство (расстройство с дефицитом внимания, гиперактивность)	40-60
Обсессивно-компульсивные расстройства	40-70
Тревожные расстройства	25-40
Депрессивные расстройства	Около 50
Расстройства сна	12-44

І.А. Марценковский, д.мед.н., К.В. Дубовик, к.мед.н., отдел детской и подростковой психиатрии
Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

Тикозные расстройства: диагностика и терапия

Продолжение. Начало на стр. 44.

периодов, чтобы справиться с тиками. При легких вариантах тикозного расстройства медикаментозное лечение не рекомендуется, необходимо мониторировать рецидивы, ремиссии и коморбидные психические расстройства, при этом психообразование родителей и учителей является единственной формой помощи, в которой нуждается ребенок (Wanderer et al., 2012).

Психотерапия

Когнитивно-поведенческая терапия – наиболее эффективный способ психотерапевтического вмешательства. Интервенции должны осуществляться квалифицированными специалистами, хорошо разбирающимися в особенностях расстройства (Verdellen et al., 2011). Было доказано, что обучение изменениям привычек эффективно для мотивированных и заинтересованных пациентов. Обучение должно включать в себя набор методов, предназначенных помочь пациентам научиться предвидеть тикозные пароксизмы, ингибировать их возникновение волевыми усилиями. Эти методы включают в себя обучение методам релаксации, управления на случай непредвиденных обстоятельств и обобщения обучения. Для повышения осведомленности пациента о наблюдающихся у него тиках используют такие методы, как: 1) обучение пациентов подробно описывать каждый тик и его топографию; 2) обучение пациентов самостоятельно искать взаимосвязь между факторами, связанными с появлением тиков; 3) отработка процедур раннего предупреждения (пациенты учатся выявлять ранние признаки тиков, такие как ощущения или мысли, и влиять на них); 4) осознание ситуации и обучение изменению привычек (пациенты учатся описывать людей, места или ситуации, при которых тики проявляются чаще, учатся целенаправленно инициировать тики от одной до трех минут или до исчезновения желания выполнить тик).

Воздействие изменения привычек основано на ассоциации предстереожения желания произвести вокальный или двигательный тик, что приводит к облегчению ощущения позыва. Целью терапии является разрыв связи между желанием и самим тиком, который в соответствии с теорией усиливается с течением времени. Заставляя пациента изменять привычки в течение более длительного периода (экспозиции), их учат сопротивляться тикозным проявлениям (профилактика ответа), терпеть

желания без того, чтобы производить тики (привыканье). Пациентам рекомендуется самостоятельно мониторировать симптомы путем записи ситуаций, в которых происходили тики, периодов времени, чтобы установить, где и когда тики появляются чаще.

Массированное подавление аутосенсибилизации – практика, которая включает в себя преднамеренные и неоднократные действия, направленные на быстрое подавление тиков в течение определенного периода с короткими промежутками. Эффективность такого вмешательства кратковременная, тем не менее такая терапия позволяет контролировать тики в отдельных ситуациях (например, поход в кино).

Обучение релаксационным методикам направлено на помощь по уменьшению тиков, так как тики часто интенсивно увеличиваются при стрессе и тревоге. Релаксация также позволяет уменьшить тревогу, вызванную усилением тикозной симптоматики и фрустрацией, связанной с неуспешными попытками контролировать тики в общественных местах. Релаксационный тренинг включает в себя прогрессивную мышечную релаксацию, образность, аутогенные тренировки или глубокое дыхание. Данный подход применяется в качестве одной из частей мультимодального плана лечения. Peterson и Azrin (1992) обнаружили, что при обучении релаксационным методикам частоту тиков удается сократить на 32%; после обучения изменениям привычек – на 55%; после обучения методом самоконтроля – на 44%.

Управление случаями в рамках мульти-модальной программы направлено на положительное подкрепление периодов без тиков (например, с помощью жетонов, похвалы или демонстрации привязанности) и последующего игнорирования тиков. Соответственно, это должно привести к улучшению поведения (в данном случае – уменьшению частоты возникновения тиков). Так как этот способ обычно включен в многокомпонентные терапевтические стратегии, трудно оценить его эффективность в отдельности.

Иногда наличие тикозного расстройства у ребенка может привести к значительным проблемам у других членов семьи. В таких случаях специалисты рекомендуют семейную психотерапию.

Медикаментозное лечение

Существуют хорошие эмпирические данные, подтверждающие эффективность использования различных лекарственных средств для лечения синдрома

Туретта. Тем не менее для терапии тикозных расстройств часто назначают препараты, не опирающиеся на принципы научной доказательности. Национальными рекомендациями не всегда учитываются современные лекарственные средства, опирающиеся на контролируемые исследования последнего десятилетия. Например, в Германии одобрен только один препарат для лечения тиков – галоперидол, который в соответствии с современными международными протоколами относится к препаратам третьей линии выбора.

Медикаментозное лечение тиков рекомендуется, если непроизвольные движения сопровождаются значительным соматическим (мышечной болью, серьезными функциональными сложностями, физическими травмами) или социальным (стигматизацией, изоляцией или буллингом в учебном заведении, эмоциональными проблемами) дискомфортом (Roessner et al., 2011). Терапевтическая стратегия заключается в том, чтобы добиться оптимального баланса между максимальным контролем над тиками и минимальными побочными эффектами. Не следует ожидать, что тики исчезнут полностью. При применении лекарственных препаратов в лучшем случае будет достигнуто ослабление симптомов.

Перед началом медикаментозного лечения для мониторинга его безопасности следует проводить следующие исследования: анализы крови (в том числе определение показателей функции печени, уровня пролактина), ЭКГ, ЭЭГ, а также физикальное и неврологическое обследования. Необходимо убедиться в отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы (отсутствие удлинения интервала QT, других потенциальных противопоказаний для применения лекарственных средств).

При наличии коморбидных расстройств важно оценить, какое расстройство влияет на социальное функционирование ребенка в наибольшей степени и нуждается в первоочередном лечении. Например, лечение коморбидного гиперкинетического расстройства может привести к улучшению способности подавлять тики, назначение психостимуляторов в то же время способно усилить тикозную симптоматику.

В целом медикаментозное лечение следует начинать путем медленного наращивания доз, с оценкой эффективности и переносимости приема лекарственного средства через регулярные промежутки времени. После того как была подобрана оптимальная доза, препарат следует принимать регулярно в течение

по крайней мере одного года. В последующем в конце подросткового возраста доза лекарственного средства должна постепенно снижаться. При определении необходимости продолжения терапии следует учитывать высокий уровень спонтанной ремиссии.

В таблице 5 представлены лекарственные средства, которые рекомендованы для лечения тикозных расстройств в странах Европейского Союза.

Галоперидол – единственный препарат, который официально рекомендован для лечения тикозных расстройств в Европе у детей в возрасте от 3 лет. Галоперидол имеет сильное антидопаминергическое действие и способствует редукции тиков примерно в 80% случаев. Однако побочные реакции, такие как экстрапирамидные симптомы, встречаются часто, что не делает галоперидол препаратом выбора первой линии. Терапия галоперидолом и другими нейролептиками, их длительное применение или быстрая отмена могут приводить к дискинезиям, которые трудно отличимы от моторных тиков.

Тиаприд является селективным антагонистом D₂-рецепторов и практически не оказывает антипсихотического действия; имеет хороший профиль побочных эффектов и низкую вероятность появления экстрапирамидных побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами терапии тиапридом являются сонливость, умеренная транзиторная гиперпролактинемия и увеличение веса. На сегодняшний день отсутствуют доказательства негативного влияния препарата на когнитивное функционирование. Тиаприд в настоящее время является препаратом первой линии выбора для лечения расстройства Туретта в Украине и Германии. Наряду с тиапридом для лечения тикозных расстройств также возможно применение бензамидов (сульпирида и амисульприда), избирательно блокирующих D₄-рецепторы в гиппокампальных структурах мозга и имеющих хороший баланс эффективности и переносимости.

Рисперидон является атипичным антиспиритиком с низкой аффинностью к D₂ и высокой – к 5-HT_{2A}-рецепторам. Эффективность препарата аналогична галоперидолу, но с меньшим риском развития экстрапирамидных побочных эффектов, особое клиническое значение имеет низкий риск возникновения дискинезий. Препарат может приводить к набору веса (развитию метаболического синдрома) и гиперпролактинемии (в большей степени у подростков, чем у маленьких детей). При применении препарата мальчиками во время полового созревания гиперпролактинемия способна сопровождаться снижением уровня тестостерона. По степени влияния на тикозную симптоматику рисперидон уступает галоперидолу, тиаприду и амисульприди.

Арипипразол применяется у пациентов, у которых не наблюдается терапевтический ответ на лечение другими антиспиритиками. Арипипразол обладает высоким сродством к D₂-рецепторам, но в отличие от других атипичных антиспиритиков он также является частичным агонистом 5HT_{1A}-рецепторов и мощным антагонистом 5HT_{2A}-рецепторов. В отличие от рисперидона препарат слабо влияет на увеличение веса, редко приводит к развитию клинически значимой гиперпролактинемии. Наиболее частыми побочными эффектами при терапии арипипразолом являются тошнота и седация (Roessner, 2011). Арипипразол эффективен в отношении сложных случаев, хотя отмечается недостаточная доказательная база, опирающаяся на результаты мультицентровых плацебо-контролируемых исследований.

Таблица 5. Варианты медикаментозного лечения синдрома Туретта

Лекарственные препараты	Начальная доза, мг	Терапевтический диапазон	Частые побочные действия	Рекомендуемые исследования при назначении препарата и дальнейшем применении
Альфа-адренергические агонисты	Клонидин	0,05	0,1-0,3	Седация, сонливость, ортостатическая гипотензия
	Гуанфацин	0,5-1,0	1,0-4,0	
Нейролептики первого поколения	Галоперидол	0,25-0,5	0,25-15,0	Экстрапирамидная симптоматика, седация, увеличение аппетита и веса
	Пимозид	0,25-0,5	0,25-15,0	
Нейролептики второго поколения	Арипипразол	2,50	2,5-30	Седация, акатизия, экстрапирамидная симптоматика, головные боли, увеличение аппетита и веса, ортостатическая гипотензия
	Оланzapин	100-150	100-600	
	Кветиапин	100-150	100-600	
	Рисперидон	0,25	0,25-6,0	
	Зипразидон	5,0-10,0	5,0-10,0	
Бензамиды	Сульпирид	50-100 (2 мг/кг)	2-10 мг/кг	Нарушение сна, ажитация, увеличение аппетита
	Тиаприд	50-100 (2 мг/кг)	2-10 мг/кг	

К первой линии терапии тикозных расстройств также относятся **альфа-адренергические агонисты** (клонидин, гуанфацин). Препараты вызывают редукцию тикозных расстройств, гиперкинетической симптоматики и ассоциированных с ней двигательных нарушений. К числу частых побочных эффектов терапии относятся седация, сонливость, ортостатическая гипотензия, выраженная которых уменьшается при длительном применении лекарственных средств.

Лечение синдрома Туффета коморбідного с другими расстройствами психики и поведения

При наличии коморбидных психических расстройств и синдрома Туффета всегда следует определять, какое из состояний больше влияет на состояние пациента. Лечение одного расстройства часто положительно влияет на другое и может приводить к отказу от дальнейшего специфического лечения.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью

При сочетании расстройства с дефицитом внимания и гиперактивностью и тикозного расстройства может стоять вопрос о назначении психостимуляторов, например метилфенидата. Ранее существовало мнение о том, что психостимуляторы способны вызвать или ухудшить течение тикозного расстройства, следовательно, были не рекомендованы к применению. Недавние исследования продемонстрировали, что в большинстве случаев психостимуляторы не приводят к усилению тикозной симптоматики (Pringsheim и Steeves, 2011). Также была доказана эффективность лечения пациентов с легкими и среднетяжелыми формами расстройства Туффета атомоксетином и клонидином (Roessner et al., 2011). Данные препараты вызывают как редукцию гиперактивности, импульсивности и невнимательности, свойственной расстройствам с дефицитом внимания и гиперактивностью, так и тикозной симптоматики. Если вышеупомянутые лекарственные средства не обеспечивают достаточный терапевтический эффект при расстройстве Туффета, рекомендовано их сочетанное применение с антипсихотиками (рисперидоном, арипипразолом, тиапридом, амисульприлом).

Эмоциональные расстройства

При сочетании расстройства Туффета с легкой или умеренной по тяжести депрессией или тревогой рекомендовано применение сульпирида и амисульприда. Сульпирид вызывает редукцию тиков, коморбидных эмоциональных и вегетативных нарушений (Roessner et al., 2011), но, в то же время способен привести к развитию такого побочного эффекта, как галакторея.

Более обоснованным вариантом лечения расстройства Туффета с сопутствующей депрессией или обсессивно-компульсивным расстройством является использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Антипсихотические препараты рекомендованы в сочетании с СИОЗС в случаях наличия умеренных или тяжелых тикозных симптомов.

Альтернативные методы лечения

Не существует никаких доказательств того, что воздействие на мозг электрическим током или электромагнитными полями, анималотерапия, диета, витамины или минеральные добавки, а также гипноз могут быть эффективными при лечении тикозных расстройств, поэтому они не должны рекомендоваться в качестве способа лечения.

Література

- Achenbach T. (1991). Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association.
- Banaschewski T., Woerner W., Rothenberger A. (2003). Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents. Developmental Medicine and Child Neurology, 45: 700-703.
- Burd L., Severud R., Klug M.G. et al (1999). Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder, Journal of Perinatal Medicine, 27: 295-302.
- Conelea C.A., Woods D.W., Zinner S.H. et al (in press). The Impact of Tourette syndrome in adults: Results from the Tourette syndrome impact survey. Community Mental Health Journal.
- Erenberg G., Cruse R.P., Rothner A.D. (1987). The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study', Annals of Neurology, 22: 383-385.
- Freeman R.D. (2007) Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. European Child & Adolescent Psychiatry, 16 (suppl): 15-23.
- Goodman R. (1997) The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 38: 581-586.
- Kerbeshian J., Burd L. (1992) Epidemiology and comorbidity. The North Dakota prevalence studies of Tourette syndrome and other developmental disorders. Advances in Neurology, 58: 67-74.
- Leckman J.F., Peterson B.S., Anderson G.M. et al (1997) Pathogenesis of Tourette's syndrome. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 38: 119-142.
- Leckman J.F., Riddle M.A., Hardin M.T. et al (1989) The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 28: 566-573.
- Leckman J.F., Zhang H., Vitale A. et al (1998) Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. Pediatrics, 102: 14-19.
- Mathews C.A., Bimson B., Lowe T.L. et al (2006) Association between maternal smoking and increased symptom severity in Tourette's syndrome. The American Journal of Psychiatry, 163: 1066-1073.
- O'Rourke J.A., Scharf J.M., Platko J. et al (2011) The familial association of Tourette's disorder and ADHD: the impact of OCD symptoms. American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics, 156B: 553-560.
- Peterson A.L., Azrin N.H. (1992) An evaluation of behavioral treatments for Tourette syndrome. Behaviour Research and Therapy, 30: 167-174.
- Pringsheim T., Steeves T. (2011) Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews, no 4: CD007990.
- Robertson M.M. (2008) The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 2: tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. Journal of Psychosomatic Research, 65: 473-486.
- Robertson M.M., Eapen V., Cavanna A.E. (2009) The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. Journal of Psychosomatic Research, 67: 475-483.
- Robertson M.M., Stern J.S. (2000) Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. European Child & Adolescent Psychiatry, 9 (suppl 1): 160-175.
- Roessner V., Banaschewski T., Rothenberger A. (2004) [Therapy of tic-disorders]. Zeitschrift Fur Kinder- Und Jugendpsychiatrie Und Psychotherapie, 32: 245-263.
- Roessner V., Plessen K.J., Rothenberger A. et al (2011) European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. European Child & Adolescent Psychiatry, 20: 173-196.
- Roessner V., Wanderer S. (2010) [Tic- Störungen in der Kinderarztpraxis]. PAD Praktische Padiatrie, 16: 179-183.
- Rothenberger A., Banaschewski T., Roessner V. (2007) [Tic-Störungen. In: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie PuP (ed) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Sauglings-, Kindes- und Jugendalter.] Köln: Deutscher Arzverlag.
- Rothenberger A., Roessner V., Banaschewski et al (2007). Co-existence of tic disorders and attentiondeficit/hyperactivity disorder-recent advances in understanding and treatment', European Child & Adolescent Psychiatry, 16 (suppl 1): 1-4.
- Sandor P., Musini S., Moldofsky H. et al (1990). Tourette syndrome: a follow-up study. Journal of Clinical Psychopharmacology, 10: 197-199.
- Singer H.S. (2011) Tourette syndrome and other tic disorders. In P.J. Vinken, G.W. Bruyn (eds) Handbook of Clinical Neurology, 100: 641-657.
- Singer H.S., Walkup J.T. (1991) Tourette syndrome and other tic disorders. Diagnosis, pathophysiology, and treatment. Medicine, 70: 15-32.
- Staley D., Ward R., Shady G. (1997) Tourette disorder: a crosscultural review', Comprehensive Psychiatry, 38: 6-16.
- Steinberg T., Shmuel Baruch S., Harush A. et al (2010) Tic disorders and the premonitory urge. Journal of Neural Transmission, 117: 277-284.
- Verdellen C., van de Giendt J., Hartmann A. (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions, European Child & Adolescent Psychiatry, 20: 197-207.
- Walkup J.T., Rosenberg L.A., Brown J. et al (1992) The validity of instruments measuring tic severity in Tourette's syndrome. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 31: 472-477.
- Wanderer S., Roessner V., Freeman R. et al (2012) Relationship of obsessive-compulsive disorder to age-related comorbidity in children and adolescents with Tourette syndrome. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 33: 124-133.
- World Health Organisation (1996). Multiaxial Classification of Child and Adolescent Psychiatric Disorders: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders in Children and Adolescents. Cambridge: Cambridge University Press.

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

Здоров'я України

**«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХІІ СТОРІЧЧЯ»**

35272

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»**

89326

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»**

37632

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»**

37635

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»**

37639

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»**

37633

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМОТЕРАПІЯ»**

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

37638

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРІНГОЛОГІЯ»**

37631

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»**

86683

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»**

49561

**НАШ САЙТ:
*www.health-ua.com***

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

**У середньому
понад 8000
відвідувань
на день**



Болісні спазми
м'язів опорно-
рухового
апарату



Головний біль
напруги



Біль після
травмування



Біль після
травматологічних
та ортопедичних
операцій



Біль,
спричинений
злоякісними
новоутвореннями



Біль при
дисменореї



СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ БОЛЮ

- АНАЛГЕЗИВНА ДІЯ
- МІОРЕЛАКСАЦІЙНА ДІЯ
- ВПЛИВ НА ПРОЦЕСИ ЗАПОБІГАННЯ
ПЕРЕХОДУ БОЛЮ У ХРОНІЧНУ ФОРМУ

Пацієнти 18-65 років

1 капсула 3-4 рази на добу через однакові проміжки часу.
При дуже сильному болю – до 2 капсул 3 рази на добу.
Максимальна добова доза не повинна перевищувати 600 мг (6 капсул).

Пацієнти старше 65 років

1 капсула 2 рази на добу.
В подальшому дозу можна збільшити.

Пацієнти з порушенням
функції нирок або
з гіпоальбумінемією

Добова доза не повинна перевищувати 300 мг (3 капсули).

Пацієнти зі зниженою
функцією печінки

Добова доза не повинна перевищувати 200 мг (2 капсули).

Діюча речовина: 1 капсула містить флупіртину малеату в перерахуванні на 100 % суху речовину 100 мг.

Фармакотерапевтична група: Аналгетики та антипіретики. Код ATC N02B G07.

Флупіртин – прототип нового класу речовин SNEPCO – «селективних активаторів нейрональних калієвих каналів». Належить до неопігідних аналгетиків центральної дії, що не викликають залежності та звінкання.

Протипоказання. Підвищена чутливість до флупіртину малеату або будь-якої допоміжної речовини в складі препарату, тяжкі захворювання печінки, печінкова енцефалопатія, холестаз, алкогольм, міастenia (Myasthenia gravis), дзвін у вухах.

Побічні реакції. Дуже часто ($\geq 1/10$): слабкість (блізько 15 % хворих) – на початку лікування. Часто ($\geq 1/100 < 1/10$): запаморочення, печія, нудота/бл涓ання, метеоризм, запор, діарея, біль у животі, сухість у роті, втрата апетиту, депресія, порушення сну, пітливість, відчуття тривоги, невромонінство/нервовість, тремор, головний біль. Нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$): сплутаність свідомості, порушення зору та алергічні реакції (підвищена температура тіла, кропив'янка та свербіж). Дуже

рідко ($\geq 1/10000 < 1/1000$): підвищення активності печінкових трансаміназ (зазвичай оборотне, мінає після зменшення дози або відміни терапії із застосуванням флупіртину малеату), гепатит (гострий або хронічний, який супроводжується або не супроводжується жовтяницею, з елементами застою жовчі або без них). Невідомо ($< 1/10000$): є окремі повідомлення про печінкову недостатність.

Прояви побічних реакцій переважно залежать від дози препарату. У багатьох випадках вони зникають на тлі подальшої терапії або після завершення курсу терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування препарату протипоказано у період вагітності та годування груддю, оскільки флупіртин має репродуктивну токсичність. Дослідження свідчать про наявність флупіртину в невеликій кількості у грудному молоці. Отже, препарат не застосовують у період годування груддю.

Діти. Препарат не рекомендовано призначати дітям (віком до 18 років) через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Матеріал є довідковим, науково-технічна інформація. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування. Не є рекламиою. Матеріал призначено для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних установ, лікарів та провізорів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



Представництво Люпін Лімітед в Україні:
м. Київ, Харківське шосе 201/203 2А
Тел./Факс: +38 (044) 569-62-20
www.lupin.com.ua
www.lupinworld.com



Флупиртин в лечении боли в спине: больше, чем просто аналгетик

Согласно современным рекомендациям, как международным, так и отечественным (Клинический протокол оказания медицинской помощи больным с дурсалгиями, утвержденный приказом МЗ Украины № 487 от 17.08.2007), основными препаратами для лечения боли в спине являются аналгетики, что абсолютно предсказуемо. Другие лекарственные средства целесообразно включать в схему терапии тогда, когда обычные обезболивающие средства оказываются недостаточно эффективными и/или необходимо воздействие на определенный механизм боли, например на мышечный спазм, центральную сенситизацию и др. Какой аналгетик стоит выбрать для лечения дурсалгии? Правильный ответ – мультимодальный, что позволит перекрыть сразу несколько звеньев патогенеза боли в спине и тем самым повысить вероятность успеха терапии, избежать полиграммии и хронизации боли. Одним из таких препаратов является флуниртин (Флугесик), преимущества которого рассмотрены в данной статье.

Флупиртин – аналгетик с уникальным механизмом действия

Дурсалгии являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Было подсчитано, что практически 90% населения планеты хотя бы однократно сталкивались с болью в спине. С ней ассоциированы значительные финансовые затраты, как прямые, обусловленные непосредственными расходами на лечение, так и косвенные, связанные с утратой трудоспособности, особенно если речь идет о хронической боли.

С учетом этого основными задачами в лечении пациентов с дурсалгиями признаны: максимально быстрое купирование болевого синдрома, восстановление функциональной активности, предупреждение рецидивов и формирования хронического болевого синдрома. И важно понимать, что ни одна из них не является второстепенной. Только лишь временное купирование боли, без оглядки на функциональное состояние пациента и дальнейший прогноз, не может считаться адекватным решением проблемы.

В настоящее время для лечения боли в спине чаще всего используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хотя в действительности во многих случаях дурсалгии воспаление не играет ключевой роли. В то же время их хорошо известные побочные эффекты, напрямую связанные с подавлением циклоксигеназы (ЦОГ), проявляются независимо от наличия или отсутствия воспаления. Не могут стать достойной альтернативой и опиаты, характеризующиеся мощным аналгетическим эффектом, но очень узким терапевтическим окном и серьезным риском нежелательных явлений.

Уникальным механизмом обезболивающего действия, отличающим его от других аналгетиков, оптимальным соотношением эффективности и безопасности, а также рядом плейотропных эффектов обладает флуниртин (Флугесик) – неопиоидный аналгетик центрального действия. Он активирует потенциалнезависимые медленные калиевые каналы класса Kv7/М, что обеспечивает усиление притока ионов калия в клетку, повышение мембранныго потенциала нейронов, угнетение их деполяризации и, в итоге, купирование распространения болевых импульсов. Описанный механизм действия позволяет выделить флуниртин в отдельный класс лекарственных препаратов – селективных активаторов нейрональных калиевых каналов (Selective Neuronal Potassium Channel Opener, SNEPCO). Модуляция работы калиевых каналов опосредована воздействием препарата на систему регуляторного G-белка.

Кроме того, флуниртин выступает не-прямым функциональным антагонистом N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов). Косвенно снижая их активность, он замедляет поступление ионов кальция в клетку и уменьшение его внутриклеточной концентрации. Это торможение препятствует возбуждению нейронов в ответ на ноцицептивные стимулы.

Миорелаксация – важное преимущество флуниртина в лечении дурсалгий

Практически любой болевой синдром независимо от его анатомического субстрата сопровождается рефлекторным вовлечением мышц. Так, при дурсалгиях воспалительного и дегенеративного генеза обязательно развивается спазм паравертебральных мышц.

Болевые импульсы из ноцицепторов, находящихся в пораженной структуре позвоночника (энтезис, фиброзное кольцо, синовиальная ткань), поступают через задние корешки в нейроны задних рогов спинного мозга, откуда они по ноцицептивным путям достигают центральной нервной системы. Одновременно болевые импульсы активируют альфа- и гамма-мотонейроны передних рогов спинного мозга, что приводит к спазму мышц, иннервируемых данным сегментом спинного мозга. При длительной ноцицептивной импульсации в спазмированных мышцах развивается локальная ишемия, таким образом они сами становятся источником боли. Усиленный поток болевой импульсации еще больше повышает активность передних мотонейронов, что ведет к большему спазму мышцы. Так замыкается порочный круг: боль – мышечный спазм – боль. Кроме того, в некоторых случаях миофасикальная боль в спине может быть первичной без вовлечения корешков нервов и структур позвоночника. Все это обуславливает необходимость воздействия на мышечный спазм как один из важных звеньев патогенеза боли в спине.

С этой целью можно включать в схемы терапии миорелаксанты, но есть более простой и экономически целесообразный путь – применение аналгетика со свойствами миорелаксанта, коим является флуниртин.

Снижение мышечного тонуса поперечно-полосатой мускулатуры на фоне приема флуниртина обусловлено блокадой передачи возбуждения на мотонейроны и вставочные нейроны, а также стимуляцией ГАМК_A-рецепторов.

Это свойство выгодно отличает флуниртин от НПВП, которые не оказывают влияния на тонус мышц, и тем более опиатов, которые вызывают его повышение.

Следует также уточнить, что миорелаксирующий эффект флуниртина является по сути антиспастическим – он снимает региональный мышечный спазм, связанный с болью, не влияя на общий мышечный тонус и общую мышечную силу.

Профилактика и лечение хронической боли

Острая боль неразрывно связана с вызвавшим ее повреждением и, как правило, исчезает после его устранения (заживления). Иногда и хроническая боль бывает ноцицептивной, то есть вызванной сохраняющимся повреждением. Однако нередко она отмечается и после устранения начальных повреждающих факторов и связана в таком случае с дисфункцией нервной системы. Как происходит формирование такой хронической боли, уже не имеющей анатомического субстрата?

Повторяющиеся афферентные болевые импульсы, как от поврежденных структур, так и от спазмированных мышц, приводят к развитию центральной сенситизации – повышению возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. В результате длительной и стойкой деполяризации они начинают реагировать на любые неболевые стимулы.

Важная роль в этом процессе отводится NMDA-рецепторам, повышение активности которых ведет к возникновению следующих феноменов:

– феномену «взвинчивания», при котором происходит временная и пространственная суммация возбуждения, что обеспечивает

побочных эффектов, присущих опиоидам (не угнетает дыхание, не влияет на настроение, не вызывает зависимости и синдрома отмены).

Изредка при приеме флуниртина (менее 1%) могут отмечаться общая слабость, сонливость и головокружение, но в целом они являются слабо выраженным и демонстрируют тенденцию к уменьшению по мере продолжения лечения (G. Mueller-Schwefe, 2003). В отдельных случаях было отмечено повышение уровня печеночных ферментов на фоне терапии этим препаратом, однако, как показывают соответствующие исследования, применение этого лекарственного средства в соответствии с инструкцией позволяет свести риск серьезных нежелательных явлений практически к нулю. Так, следует помнить о том, что противопоказаниями к применению флуниртина являются индивидуальная повышенная чувствительность, тяжелая печеночная недостаточность с явлениями энцефалопатии, холестаз, миастения, алкоголизм (с поражением внутренних органов), беременность, детский возраст.

Доказательная база эффективности флуниртина

Эффективность флуниртина продемонстрирована в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых он сравнивался с другими аналгетиками или плацебо, в том числе при скелетально-мышечных болях (P. Mastronardi et al., 1988; G. Mueller-Schwefe, 2003; J. Ringe et al., 2003; C. Li et al., 2008 и др.).

К примеру, в многоцентровом открытом исследовании J. Ringe и соавт. (2003), включившем 869 пациентов с остеопорозом, применение флуниртина в дозе до 600 мг/сут обеспечило снижение выраженности боли в поясничном отделе позвоночника, в области шеи и плечевом пояса на 40-44% через 2-4 недели терапии.

В двойном слепом многоцентровом исследовании C. Li и соавт. (2008) с участием 209 пациентов с подострой болью в пояснице флуниртин показал сопоставимую с трамадолом обезболивающую эффективность (снижение боли на 57 и 56% соответственно; p=0,796) при значительно меньшей частоте побочных эффектов в группе флуниртина.

Похожие результаты по сравнению флуниртина с трамадолом получены и в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SUPREME, включившем 363 пациента с умеренной и интенсивной болью в спине. При сравнимой эффективности в отношении купирования боли флуниртин продемонстрировал сопоставимую с группой плацебо частоту нежелательных явлений и досрочного прекращения лечения в связи с их развитием, в то время как в группе трамадола они были значительно выше.

M.A. Uberall и соавт. (2013) провели подгрупповой post-hoc анализ 4 неинтервенционных исследований и установили, что у пациентов с острой болью в нижней части спины флуниртин достоверно превосходит диклофенак в отношении облегчения боли (p=0,001), уменьшения функциональных ограничений, связанных с болью (p=0,023), а также по жалудочно-кишечной безопасности и общей переносимости препарата (p<0,001).

Таким образом, имеющиеся сегодня данные позволяют рассматривать флуниртин (Флугесик) в качестве эффективного лекарственного средства для лечения пациентов с болью в спине. Наряду с мощным противоболевым эффектом он характеризуется миорелаксирующим и нейропротективным действием, а также хорошей переносимостью и низкой частотой нежелательных явлений, что выгодно отличает его от других аналгетиков. Флугесик также эффективен в лечении других болевых синдромов в неврологической практике, в частности головной боли напряжения.

Подготовила Наталья Мищенко

3

М.М. Орос, д.мед.н., завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії; А.Д. Сіткар, Ужгородський національний університет



М.М. Орос

Порівняльний аналіз поширеності депресії серед відносно здорових і хворих людей

Однією з проблем сучасної клінічної медицини є своєчасна діагностика депресивних розладів та надання спеціалізованої допомоги. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), депресивні розлади займають провідне місце серед 10 основних хвороб, які призводять до інвалідизації населення. Депресія набула у світі такої популярності, що вже з початку 2010 р. ВООЗ прирівняла її до епідемії, що поширилася на все людство.

До масштабів пандемії наближається депресія і в Україні. За даними МОЗ України, в структурі захворюваності на психічну патологію понад 70% становлять психічні розлади непсихотичного рівня, серед яких переважають депресії [1]. Поширеність психічних розладів (за даними Епідеміологічної програми Національного інституту психічного здоров'я, США) в популяції становить 32,7%, а якщо виключити розлади, спричинені зловживанням психоактивними засобами, то 22,5%. Найбільш характерні тривожні (14,6%) і афективні (8,3%) розлади. Поширеність тяжкої депресії становить 5,9%, а дистимії – 3,3%. Депресивні розлади проявляють багатофакторний інвалідизуючий ефект на пацієнтів та їх родичів. Зазначений ефект грає основну роль у визначеній стану здоров'я людини, однак депресивні розлади як інвалідизуючий фактор часто недооцінюють і навіть не розпізнають [2]. Більшість пацієнтів не усвідомлюють наявності симптомів депресії, не відають належне необхідності щодо спеціалізованого обстеження, займаються самолікуванням. Така ситуація створює значні діагностичні труднощі та подекуди зумовлює призначення не патогенетичних, а симптоматичних методів терапії. Звертаються за первинною допомогою до лікарів-соматологів та інтерністів загальномедичної практики 46% хворих на депресію, 11,3% лікуються амбулаторно [12]. Отже, своєчасне виявлення та лікування депресії є важливою соціальною проблемою, а дослідження її взаємозв'язків з різноманітними факторами полегшить прогнозування її виникнення в популяції.

Мета роботи. Оцінити частоту та асоціацію наявності депресії із різними факторами – стать, вік, стан здоров'я і наявність патології певної системи організму (ендокринної, нервової, серцево-судинної), сімейний стан у диферентних групах.

Об'єкт та методи дослідження. Було проведено опитування людей різного віку, соціального статусу і стану здоров'я за шкалами Бека, Цунга і HADS (Hospital

Anxiety and Depression Scale) для виявлення та оцінки тяжкості в них депресії, а також зібрано загальні відомості (сімейний стан, місце проживання, професія тощо). Статистичний аналіз даних проводився за допомогою табличного процесора Microsoft Excel 2007 з використанням критерію χ^2 -Пірсона, критерію Мак-Немара і показника відношення шансів.

Результати дослідження. Серед опитаної групи людей ($n=231$) питома вага чоловіків становила 35,5%, жінок – 64,5%, середній вік сягав $37,4 \pm 2,3$ років. За шкалою Бека депресію різного ступеня тяжкості було виявлено більш ніж у половини опитаних – 60,6% (рис. 1).

Отже, майже в кожного другого опитаного з депресією відмічався легкий ступінь патології. За шкалою Цунга із вказаної вибірки було опитано 50 осіб (з них 58% мали нормальній стан, 40% – легку, 2% – помірну депресію). За шкалою HADS було опитано 181 особу і отримано наступні результати (табл. 1).

Аналіз взаємозв'язку статі і частоти депресії. Сучасні епідеміологічні дослідження констатують більш ніж 12-кратне зростання депресії за останнє десятиліття. Ризик розвитку депресії протягом життя коливається від 5 до 12% у чоловіків і від 10 до 25% у жінок [7]. Більшість хворих на депресію – це жінки працездатного, дітородного віку. У цій віковій групі приблизно 10% жінок страждають на депресію на відміну від їх однолітків чоловічої статі, у яких цей показник становить близько 2% [8]. Вважається, що відмінність депресії у чоловіків і жінок зумовлені констеляцією генетичних, гормональних і психосоціальних факторів, які визначають специфіку клінічних та патопсихологічних проявів, що, у свою чергу, вимагає їх обліку в ході лікування та діагностичного процесу [9].

Хоча поширеність депресії (за шкалою Бека) серед опитаних жінок вища (64,4%), ніж у чоловіків (53,7%), статистично значущої відмінності у пропорціях частоти депресії у цих двох групах

не виявлено. Значення критерію χ^2 -Пірсона з поправкою Йейтса становить 2,139 ($p>0,05$). Коефіцієнт взаємної спряженності Чупрова становить 0,105, що за шкалою Чеддока оцінюється як слабка сила взаємозв'язку між статтю і частотою депресії. Вирахуваний показник відношення шансів становить 0,639, що свідчить про більшу вірогідність виявити депресію серед жінок, ніж серед чоловіків. Але оскільки 95% довірчий інтервал (нижня межа – 0,701, верхня – 2,035) включає 1, можна зробити висновок про відсутність статистично значущого зв'язку між станом здоров'я опитаних і наявністю в них депресії.

Аналіз взаємозв'язку стану здоров'я і частоти депресії. Серед досліджуваної групи частка відносно здорових людей становила 42,4%, а хворих на якусь нозологію – 57,6%. Вони були розділені на кілька груп залежно від захворювання і переважання ураження конкретної системи організму (рис. 2).

Серед відносно здорових людей частка з депресією (за шкалою Бека) становила 58,2%, серед хворих – 62,4%. Різниця в частках поширеності депресії в обох групах становить лише $4,2 \pm 10,1\%$, а статистично значущої відмінності в пропорціях частоти депресії в них не виявлено. Значення критерію χ^2 -Пірсона з поправкою Йейтса становить 0,266 ($p>0,05$). Коефіцієнт взаємної спряженності Чупрова дорівнює 0,043, що за шкалою Чеддока оцінюється як відсутність взаємозв'язку. Показник відношення шансів становить 1,194, що свідчить про більшу вірогідність виявити депресію у хворих, ніж



Рис. 1. Питома вага (%) осіб з різним ступенем депресії (за шкалою Бека)

Таблиця 1. Вираженість депресії та тривоги у опитаних осіб за шкалою HADS

Група	Вік	Питома вага осіб з депресією
1	<35	63,2%
2	36-55	59,4%
3	>55	69,8%

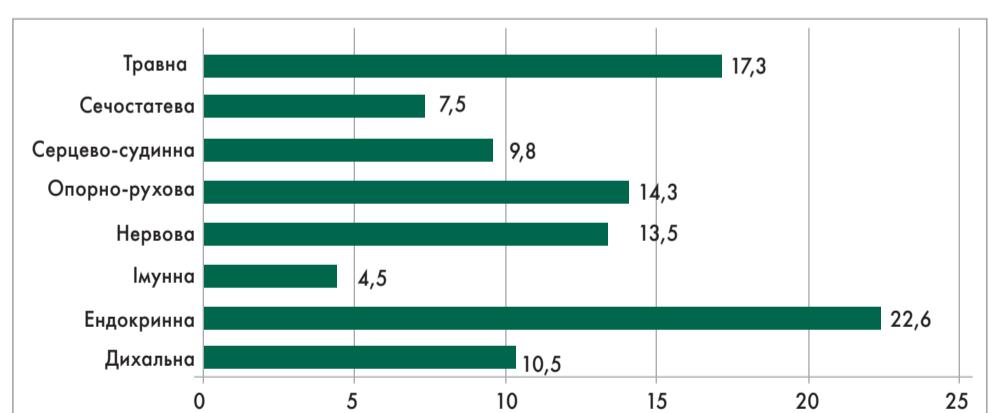


Рис. 2. Питома вага (%) ураження певної системи організму серед хворих

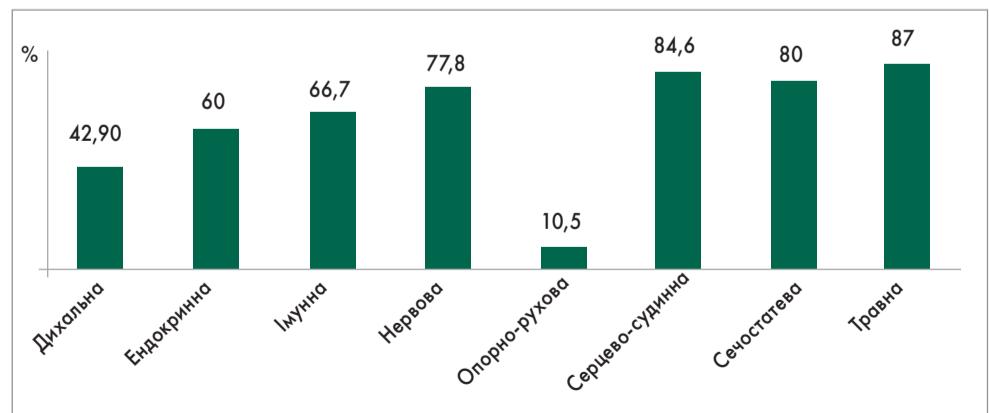


Рис. 3. Поширеність депресії (за шкалою Бека) серед хворих з патологією певної системи організму

Таблиця 2. Взаємозв'язок сімейного стану і частоти депресії		
Сімейний стан	Питома вага	Частота депресії
Одружені	36,74%	67,7%
Неодружені	55,93%	60,6%
Розлучені/вдівці	7,34%	76,9%

Таблиця 3. Питома вага осіб з депресією в різних вікових групах		
Ступінь вираженості (за HADS)	Депресія	Тривога
Відсутність достовірно виражених симптомів	45,3%	33,7%
Субклінічно виражена	34,8%	32,6%
Клінічно виражена	19,9%	33,7%

За нашими дослідженнями (рис. 3), найбільша частка осіб з депресією відмічається серед хворих з патологією шлунково-кишкового тракту, найменша – з ураженням опорно-рухового апарату, серцево-судинна система посідає друге місце. Цікавим є факт, що депресія збільшує ризик розвитку інфаркту міокарда та цукрового діабету, і навпаки, інфаркт міокарда і цукровий діабет збільшують ймовірність виникнення депресії [5].

При аналізі взаємозв'язку між частотою депресії та ураженням конкретної системи, значення критерію χ^2 -Пірсона (великі таблиці спряження) становило 35,973 ($p<0,01$). Отже, хоча між станом здоров'я і частотою депресії статистично значущого взаємозв'язку не виявлено, цей зв'язок є значущим між хворими з конкретною нозологією (при $p<0,01$), а найбільша поширеність депресії спостерігається у гастроентерологічних хворих.

Аналіз взаємозв'язку сімейного стану і частоти депресії. За сімейним станом досліджувану вибірку осіб ($n=177$) було розділено на 3 групи (табл. 2).

Значення критерію χ^2 -Пірсона (великі таблиці спряження) становить 1,118 ($p>0,05$). Отже, хоча частота поширеності депресії в групах значно варіює, взаємозв'язок між сімейним станом і наявністю депресії статистично незначущий, але можемо стверджувати, що найбільша частота депресії виявлена у розлучених та вдівців.

Аналіз взаємозв'язку віку і частоти депресії. Поширеність депресивних розладів в різних вікових категоріях від дітей до осіб похилого віку становить: серед дітей до 12 років – до 2,00%, серед підлітків до 18 років – до 5,00%, серед осіб середнього віку – до 20,00%, серед осіб похилого віку – до 30,00% [6]. При оцінці сумарного рейтингу депресії в окремих вікових когортах відмічається не тільки вагоме збільшення загальної кількості пацієнтів, але і значне «омолодження» цього захворювання. Відомо також, що ймовірність захворіти на депресію протягом життя зростає більш ніж в 2 рази і досягає 14,4–17,3%. При цьому виявляється, що одужання або настання стійкої ремісії спостерігається лише у 33% хворих, у той час як у 55% пацієнтів депресія рецидивує, а ще у 12% – продовжується роками і навіть десятиліттями [10]. Але внаслідок того що населення планети неухильно старіє, частка психічних розладів найбільш висока у пацієнтів старших за 65 років, а найбільш поширеними психічними розладами в літньому і старечому віці є депресії і деменції (до 15%); депресія із соматоневрологічною патологією (11–59%); депресія при деменції (10–50%). На жаль, за прогнозами ВООЗ, число психічних захворювань буде збільшуватися і до 2020 року їх частка серед усіх захворювань може досягти майже 50%, що набагато вище прогнозованого числа серцево-судинних захворювань [11].

У нашому дослідженні середній вік опитаної групи людей становив $37,4 \pm 2,3$ роки. Вони були розділені на 3 групи (табл. 3).

За допомогою критерію χ^2 -Пірсона для тренда (упорядкованих градацій) було оцінено взаємозв'язок між віком і частотою депресії ($\chi^2=4,6161$, $p<0,05$), який виявився статистично значущим. Найменша частота депресії спостерігалася у віковій групі 36–55 років, та два піки – до 35 і після 55 років.

Аналіз ефективності використання шкали Цунга і HADS для виявлення депресії (порівняно зі шкалою Бека) за допомогою критерію Мак-Немара. У якості альтернативи стандартним клінічним тестам застосовується дослідження схильності пацієнта до депресії. В осіб, що страждають на депресію, можуть розвиватися зміни в ендокринній системі, і дослідження функцій щитоподібної залози може слугувати зручним показником. Проте ці тести в загальному скринінгу застосовувати недоцільно через їх високу вартість і низьку чутливість. У загальній практиці застосовуються спеціально адаптовані, створені тести. До них належать тест Бека на депресію і шкала самооцінок Цунга. Тест Бека має чутливість 86% і специфічність 82% [1].

Отримане значення χ^2 -Пірсона при порівнянні шкали Цунга і шкали Бека дорівнює 0 ($p>0,05$), що свідчить про однакову ефективність обох методів для виявлення депресії. Значення χ^2 -Пірсона при порівнянні шкали Бека і HADS становило 5,311 ($p<0,05$), а різниця у відсотковому співвідношенні людей без депресії дорівнює 10,5% (95% довірчий інтервал для істинної різниці у відсотках коливається від 2,2 до 18,8%). Це свідчить про те, що шкала HADS, на відміну від шкали Бека, має тенденцію не виявляти депресію. Отже, шкала Бека є більш ефективною.

Висновок. У нашому дослідженні встановлено, що більш як кожен другий серед опитаних мав (за шкалою Бека) депресію різного ступеня вираженості. Найчастіше депресію спостерігали у людей старшого віку (>55 років) та молодих (<35 років), що є статистично значущим при $p<0,05$. Щодо профілю захворюваності, то найчастіше на депресію страждали особи, які мали основні

скарги на розлади шлунково-кишкового тракту – 87%, тоді як найрідше – пацієнти з розладами опорно-рухового апарату – 10,5%. При цьому вплив виду патології на цей показник є статистично значущим при $p<0,01$. Також частіше на депресію страждали розлучені та вдівці. Встановлено, що у досліджуваної групи осіб немає асоціації між частотою депресії і такими факторами, як стан здоров'я, стать, сімейний стан (за критерієм χ^2 -Пірсона). Можливо це пов'язано зі значною неоднорідністю вибірки і великою варіабельністю віку (min – 17 років, max – 77 років). За результатами дослідження виявлено, що частота депресії зростає з віком. Також визначено однакову ефективність використання шкали Бека і шкали Цунга у виявленні депресії та меншу ефективність використання для цього шкали HADS.

Література

- Скринінгові дослідження в практиці сімейного лікаря: обстеження на схильність до самогубства та депресії: [метод. реком.] / за ред. Г.О. Слабкого. – К., 2011. – 32 с.
- Ципраміл – оптимізація лічення депресії: доказательная медицина при расстройствах настроения [текст] / Логановский К.Н., Юрьев К.Л. // Український медичний часопис. – 2001. – № 2. – С. 53-59.
- До питання про депресії у неврологічній практиці [Електронний ресурс] / Н.Г. Старинець // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т. 15, вип. 4. – С. 70-74.
- Нейротрофіческая терапия депрессии: возможности и перспективы [Текст] / Н.А. Марута, И.А. Явдак, Е.С. Чередникова, О.С. Марута // Міжнародний неврологічний журнал. – 2014. – № 4. – С. 70-79.
- Нульова версія проекта Глобального Плана Действий по Охороні Психічного Здоров'я 2013-2020. Версія 27 augusta 2012. – 33 с.
- Депресивные расстройства: клиника, диагностика и дифференцированный подход к терапии / Т.В. Панько // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, вип. 4. – С. 98-105.
- Гендерные особенности факторов суицидогенеза при депрессиях / Л.Т. Сновида // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, вип. 1. – С. 93-95.
- Депрессивні матерії та їх діти (огляд літератури) / А.М. Бачериков, Е.Г. Матузок, К.В. Харіна, Т.В. Ткаченко, Р.В. Лакинський, Н.А. Малихіна // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, вип. 4. – С. 42-44.
- Гендерные аспекты терапии депрессий у мужчин / А.Т. Яцина // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 3. – С. 105-108.
- Современные подходы к терапии депрессивных расстройств / Г.М. Кожина, К.О. Зеленська // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 4. – С. 90-93.
- Лікування тривожно-депресивних розладів у пацієнтів похилого віку / В.Н. Зелений, Г.И. Каурова, В.І. Лавський, А.С. Федорченко, М.Є. Саніна, В.І. Янголь // Український вісник психоневрології. – 2008. – Т. 16, вип. 1. – С. 51-54.
- Соматизовані депресії в загальносоматичній мережі: автореф. дис. докт. мед. наук / Н.Г. Пшук. – Х., 1995. – 17 с.

3v

ДАЙДЖЕСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Препарат, предотвращающий нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, может быть эффективен при инсульте

На недавно состоявшейся конференции Европейской организации по борьбе с инсультом (ESOC) профессор N. Wahlgren из Каролинского института (Стокгольм, Швеция) представил результаты рандомизированного контролированного исследования: ингибитор тирозинкиназы – иматиниб, одобренный для лечения некоторых видов рака, может повысить выживаемость пациентов после инсульта. N. Wahlgren пояснил, что в экспериментальных моделях иматиниб сохранял целостность гематоэнцефалического барьера, которая нарушается при ишемическом инсульте (ИИ), способствуя притоку в головной мозг воспалительных агентов, а также отеку, геморрагической трансформации и повышенной смертности.

Целью данной работы было оценить эффективность и безопасность иматиниба у больных в остром периоде ИИ, а также выяснить, ассоциируется ли применение препарата с уменьшением кровотечения и отека или улучшением неврологической функции.

В испытании I-STROKE приняли участие 60 пациентов с оценкой ≥ 7 балла по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), получавших тканевые активаторы плазминогена (ТАП) в течение 4,5 ч после появления симптомов. Участники были рандомизированы в 4 группы: 400 мг, 600 мг, 800 мг иматиниба 1 р/день или

в группу без дополнительного лечения (контроля) через 1 ч после завершения реперфузионной терапии в соотношении 1:1:1:1.

Ученые выявили достоверное улучшение неврологических исходов по шкале NIHSS (на протяжении 90 дней от начала эксперимента) в контрольной группе и дозозависимое ступенчатое улучшение в группах активной терапии в среднем на 0,6 балла на каждые 100 мг иматиниба ($p=0,020$) (табл.).

Было отмечено значительное улучшение оценки по NIHSS в группе высокой дозы (6 баллов спустя 7 дней) по сравнению с контрольной группой. С точки зрения эффективности, за период испытания было зафиксировано 28 геморрагических трансформаций без существенной разницы в частоте возникновения между группами иматиниба и контроля. В дополнение исследуемый препарат оказал положительный эффект на функциональную независимость – увеличение оценки по модифицированной шкале Рэнкина на 17% у 78% пациентов в группе высокой дозы иматиниба и у 61% больных группы контроля, однако результат не достиг статистической значимости из-за небольшого числа участников. Не было обнаружено серьезных побочных эффектов, связанных с лечением, за исключением слабовыраженных судорог, раздражения кожи и тошноты.

Таким образом, в предварительном исследовании были продемонстрированы эффективность, безопасность и хорошая переносимость иматиниба у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Президент Европейской организации по борьбе с инсультом V. Caso предполагает, что экспериментальный препарат в отличие от нейропротекторов может стать 3-м компонентом терапии острого ИИ в дополнение к тромболизису и тромбэктомии. В настоящее время ученые планируют более крупное и продолжительное исследование, способное подтвердить полученные результаты.

European Stroke Organisation Conference (ESOC) 2016, 12 May 2016.
Drug Targeting Blood-Brain Barrier' Hopeful' in Stroke. Medscape, 26 May 2016.

Таблица. Улучшение по шкале NIHSS

Конечная точка	Иматиниб 400 мг	Иматиниб 600 мг	Иматиниб 800 мг
Улучшение по шкале NIHSS по сравнению с контролем	2 балла	3 балла	5 баллов
P	0,259	0,106	0,012

Cefavora

Цефавора

Зберігає активність мозку



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

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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефавора.

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

Преимущества и клинический опыт применения препарата Цефавора в комплексном лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями мозгового кровообращения

Кровообращение – непрерывное движение крови по замкнутой системе, образуемой сосудами различного строения и функционального назначения, обеспечиваемое работой сердца. Полноценное функционирование органов и тканей реализуется лишь при условии поддержания нормального их кровоснабжения, оптимального обеспечения энергетическим субстратом (глюкозой, свободными жирными кислотами) и кислородом, необходимым для их утилизации. Нарушения кровообращения возникают при изменениях функции артерий, микрососудов, вен, сердца и нарушениях реологических свойств текущей по ним крови, нейрогуморальной регуляции или проницаемости гистогематического барьера. Нарушения функционирования одного из звеньев системы влекут за собой изменения и в остальных. Нарушения кровообращения могут иметь общий характер при изменении функционирования всей кровеносной системы либо относиться к отдельным участкам сосудистого русла. Общие и местные нарушения кровообращения, отмечаемые при многих заболеваниях, осложняют их течение (В.М. Коваленко, 2008). Лечение нарушений кровообращения (в том числе дисциркуляторной энцефалопатии) на ранних стадиях предполагает использование препаратов, улучшающих метаболизм и перфузию (С.М. Кузнецова, 2013). Этим условиям соответствует применение лекарственных средств растительного происхождения, которые безопасны и хорошо переносятся. Одним из таких препаратов является Цефавора.

Цефавора – сила от природы

Цефавора (Цефак КГ, Германия) – комплексный гомеопатический препарат, содержащий гинкго билоба (*Ginkgo biloba*), омелу белую (*Viscum album*) и боярышник (*Crataegus*). Основными показаниями к его назначению являются нарушения кровообращения и изменения артериального давления, сопровождающиеся головной болью. Препарат принимают взрослые и дети от 12 лет по 20-30 капель 3-4 раза в сутки, а для детей от 6 до 12 лет он назначается по 10-15 капель также 3-4 раза в сутки.

Терапевтическое действие препарата определяется его компонентами. Так, **гинкго билоба** способствует снижению агрегации эритроцитов и тромбоцитов в крови, вследствие чего уменьшается вязкость крови, улучшается скорость кровотока, особенно в капиллярах. Нормализуется проницаемость капилляров путем стабилизации мембранны, а в тканях стимулируются процессы поглощения, утилизации кислорода и глюкозы. Флавоноиды нейтрализуют действие свободных радикалов, которые в большом количестве выделяются в случае ишемической болезни сердца или нарушений метаболизма, и защищают организм от вредных последствий воздействия радикалов. Нормализация кровообращения в головном мозге и конечностях происходит без появления синдрома обкрадывания. **Омела белая** способствует нормализации артериального давления, уменьшению проявления головокружения, коронарной вазоконстрикции, нарушенний ритма сердца. **Боярышник** благодаря дилатации кривеносных сосудов увеличивает коронарный кровоток, что влечет за собой улучшение показателей кровотока в сердечной мышце (А. Bauer и соавт., 2008).

Одним из ключевых свойств препарата Цефавора является его положительное влияние на микроциркуляцию. Система микроциркуляции при экстремальных ситуациях является первичным звеном, вовлекаемым в патологический процесс. Микроциркуляторное звено является частью сосудистого русла, в котором реализуется обеспечение транскапиллярного обмена и его адаптация к факторам внешней и внутренней среды. Микроциркуляторное русло состоит из мелких сосудов, диаметром менее 100 мкм и включает артериолы, капилляры и венулы. Изменения в системе микроциркуляции крови тесно коррелируют с состоянием центральной гемодинамики, что позволяет использовать их в качестве критериев оценки функционирования сердечно-сосудистой системы и общего состояния здоровья.

Клинический опыт применения препарата Цефавора

Свойства препарата Цефавора были изучены в ходе многоцентрового исследования его безопасности и эффективности For the support of blood flow – Cefavora, проведенного с участием 1615 пациентов. Средняя продолжительность применения препарата в ходе исследования составила 7,3 недели. Была продемонстрирована его высокая эффективность при выраженных нарушениях центральной гемодинамики, коронарного и периферического кровообращения. Уменьшилась выраженная головокружения, нарушения концентрации внимания, шума в ушах, спазма периферических артерий, чувства холода, сердцебиения, парестезий в конечностях, нарушения общего самочувствия.

В работе Т.А. Литовченко и соавт. (2014), которые провели исследование по оценке эффективности действия гомеопатического препарата Цефавора в коррекции головной боли при вегетососудистой дистонии у женщин в период пре- и менопаузы, в том числе были продемонстрированы положительные эффекты данного препарата на микроциркуляцию. В исследование были включены 52 пациентки в возрасте 37-55 лет, наблюдавшиеся в течение 2 месяцев. В результате лечения была отмечена положительная динамика клинической картины: уменьшение интенсивности цефалгического синдрома, нормализация вегетативных функций, снижение выраженности астении, стабилизация артериального давления у женщин в период пре- и менопаузы. Вазоактивное действие препарата Цефавора, улучшающее микроциркуляцию, венозный отток и реологические свойства крови, в ходе работы было доказано при изменении качественных показателей кривых реоэнцефалографии: уменьшения плато, уменьшения количества венозных волн, нормализации систоло-диастолического соотношения. Подводя итоги, авторы пришли к выводу, что при наблюдении за женщинами в пре-менопаузе и при появлении ее первых признаков целесообразно выделять группу риска пациенток с цефалическим синдромом на фоне вегетативной дистонии и рекомендовать им периодические курсы приема препарата в монотерапии или в комплексном лечении.

Представляют интерес результаты исследования по изучению влияния препарата Цефавора на вегетативные и тревожные расстройства у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, проведенного Н.В. Литвиненко

(2012). В исследование были включены 45 больных в возрасте от 18 до 55 лет, из них 30 – пациенты основной группы (15 пациентов с симптомами дисциркуляторной энцефалопатии). До лечения больные жаловались на головную боль, повышение утомляемости, лабильность артериального давления, а также головокружение, нарушение сна. У половины пациентов отмечались симпто-адреналовые кризы, также имели место признаки ситуационной и личной тревожности, депрессии, сопоставимые по частоте в обеих группах. На фоне 1,5-месячного лечения препаратом Цефавора наблюдалось достоверное снижение тревожности на 92%, головной боли на 88%, нарушений сна на 68%, лабильности артериального давления на 56%, частоты симпто-адреналовых кризов на 40%, а также степени проявления депрессии и тревожности по шкалам Спилбергера-Ханина и Бека. По итогам проведенной работы автор советует использовать препарат Цефавора у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии и синдромом вегетативных нарушений.

Н.А. Марута и соавт. (2013) показали, что Цефавора в дозировке по 20 капель трижды в сутки в течение 1 месяца при лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II степени сосудистого происхождения улучшает когнитивные функции и мозговое кровообращение, нормализует психоэмоциональное состояние больных. Исследователи отмечают, что лечебные свойства данного препарата улучшают мозговое кровообращение, стабилизируя тонус сосудов, уменьшая явления венозной дисфункции, а также улучшают мозговой кровоток во всех сосудистых бассейнах, способствуют уменьшению межполушарной асимметрии кровотока. Улучшение когнитивных функций на фоне лечения происходит в виде повышения концентрации внимания и памяти, восстановления активности и работоспособности, повышения способности к обучению у данной категории пациентов. Препарат показал хорошую переносимость в течение 1-месячного курса лечения и отсутствие побочного действия. Авторы пришли к выводу, что исследуемый препарат может быть рекомендован к медицинскому применению как эффективное и безопасное средство при лечении мозговой сосудистой дисциркуляции, сопровождающейся когнитивными и психоэмоциональными нарушениями.

Препарат Цефавора показал свою эффективность в лечении хронической головной боли напряжения у детей (Г.О. Леженко и соавт., 2016). В исследование были включены 30 детей в возрасте 10-15 лет

с хронической головной болью. Лекарственное средство назначалось в комплексном лечении данного синдрома по 12 капель 4 раза в день на протяжении 3 месяцев и хорошо переносилось, не вызывая клинически значимых побочных действий. Исследователи пришли к выводу, что терапия препаратом Цефавора способствует нормализации активности вегетативной нервной системы. Это подтверждается уменьшением влияния симпатической нервной системы на ритм сердца и нормализацией адаптационных механизмов вегетативной регуляции у пациентов основной группы.

В более ранней работе С.П. Кривопустов и соавт. (2012) также показали высокую эффективность и хорошую переносимость терапии головной боли у детей с вегетативными дисфункциями данным комплексным лекарственным средством. Следует отметить, что лечение головной боли у детей предполагает выявление и лечение основного заболевания, а также использование симптоматической и немедикаментозной терапии (нормализация режима сна и бодрствования, массаж и другие методы физиотерапии). Допустимо применение гомеопатических средств в составе комплексной терапии. В ходе исследования лечение проводилось в течение 1 месяца, лекарственное средство применялось внутрь у детей в возрасте от 10 до 12 лет по 10-15 капель 3 раза в сутки, старше 12 лет – по 20-30 капель 3 раза в сутки. Оценка интенсивности цефалгии и ее динамики проводилась согласно общепринятой визуально-аналоговой шкале в баллах. Через месяц лечения у пациентов наблюдалась достоверная положительная динамика со стороны головной боли согласно визуально-аналоговой шкале ($p < 0,05$), а также уменьшилось количество имеющихся эпизодов головокружения. Подводя итоги проведенной работы, авторы пришли к выводу, что применение комплексного препарата Цефавора способствует реализации общего корректирующего воздействия путем нормализации механизмов саморегуляции, характерных для гомеопатических средств.

Таким образом, комплексный гомеопатический препарат Цефавора благодаря компонентам, входящим в его состав, улучшает сердечную, мозговую и периферическую микроциркуляцию, а также на фоне его применения снижается агрегация тромбоцитов, эритроцитов, вязкость крови, стабилизируется клеточная мембрана и проницаемость капилляров. Во время приема этого комплексного средства в тканях стимулируются процессы поглощения кислорода и глюкозы, а действие свободных радикалов нейтрализуется флавоноидами. Препарат способствует улучшению обеспечения кислородом и метаболизма тканей сердца, конечностей и головного мозга (А. Bauer и соавт., 2008). Согласно результатам проведенных исследований гомеопатический препарат Цефавора можно рекомендовать в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии, головной боли, при синдроме вегетативной дисфункции и нарушениях микроциркуляции.

Нарушения сна и новые возможности их медикаментозной коррекции

Нарушения сна (инсомния) – важная, но существенно недооцененная проблема современного общества и здравоохранения.

Актуальность

По данным совместного доклада Всемирной организации здравоохранения и Всемирной федерации обществ по изучению сна, около трети взрослого населения планеты периодически жалуются на нарушения сна, а каждый десятый человек имеет выраженные симптомы хронической инсомнии [1].

Инсомния как синдром часто сопутствует течению различных заболеваний и в то же время сама является фактором риска возникновения психической и соматической патологии. При этом нарушения сна создают неблагоприятный эмоциональный фон, не способствующий успешному лечению, а наоборот, усугубляющий течение основного заболевания. Особенно значима коморбидность инсомнии и психопатологии. Около 40% лиц, страдающих инсомнией, имеют те или иные психические расстройства, и наоборот, нарушения сна очень часто наблюдаются, например, в структуре эндогенной депрессии.

Известно, что недостаточное восстановление организма после неполнценного сна нарушает повседневную деятельность человека, снижает работоспособность и может провоцировать опасные для жизни ситуации на производстве и при вождении транспорта.

В развитых странах проблеме инсомнии с каждым годом уделяется все больше внимания, а в медицинской науке получило развитие специальное мультидисциплинарное направление – сомнология, практические плоды работы которого уже применяются многими клиницистами. Узкие специалисты – сомнологи – пока редкость. Задача первичного выявления и лечения инсомний – как в структуре различных заболеваний, так и у практически здоровых лиц (при так называемых ситуационных инсомниях, обусловленных психоэмоциональным стрессом или резкими изменениями образа жизни) – ложится на плечи неврологов, психиатров, терапевтов и врачей других специальностей, поэтому им следует знать и уметь использовать доступные способы коррекции нарушений сна.

Краткая история снотворных средств

! Лечение инсомний в настоящее время является преимущественно медикаментозным. Сегодня в мире около 3% людей постоянно и 25-29% периодически принимают различные снотворные средства, причем частота их употребления увеличивается с возрастом [3].

История поиска и применения снотворных средств (гипнотиков) насчитывает по крайней мере 3 поколения лекарств.

Представители первого поколения – барбитураты, паральдегид, антигистаминные препараты, хлоралгидрат – значительно различаются как по химической структуре, так и по фармакодинамике. Снотворный эффект у этих препаратов не является основным, а поэтому обычно сопровождается массой нежелательных явлений. Одни представители первого поколения сегодня совсем не используются как гипнотики, другие по прежнему актуальны в определенных ситуациях (например, хлоралгидрат в детской хирургии).

Второе поколение гипнотиков представлено производными бензодиазепина – нитразепам, флунидазепам, мидазолам, флуразепам, триазолам, эстазолам, темазепам и др. Их снотворное действие также не является селективным и почти всегда сопровождается дозозависимыми побочными эффектами, такими как мышечная слабость, вялость, чувство оглушенности. Транквилизирующий эффект бензодиазепинов может быть полезным при нарушениях сна в структуре неврозов или тревожно-фобического синдрома, но крайне нежелателен при ситуационных инсомниях, так как снижает дневную работоспособность и ослабляет

когнитивные функции. Кроме того, при длительном приеме бензодиазепинов могут развиться привыкание и лекарственная зависимость.

В последние годы среди врачей неуклонно растет популярность гипнотиков третьего поколения, призванных решить проблему коррекции ситуационной инсомнии с наименьшими негативными последствиями для социального функционирования пациентов. Это препараты небензодиазепинового ряда – золпидем, золеплон, которые характеризуются выраженным снотворным эффектом при отсутствии влияния на структуру сна и дневную активность [4]. При схожем механизме гипнотического действия все три лекарственные средства имеют разную химическую структуру и фармакокинетику. Самый современный из них золеплон является производным пиразолопиримидина. Этот препарат обладает уникальными характеристиками, которые сделали его наиболее перспективным гипнотиком третьего поколения.

Селофон (золеплон): фармакодинамика и фармакокинетика

Основной особенностью Селофена (золеплона) является его максимальная (по сравнению с другими гипнотиками, в том числе золпидемом и зопиклоном) селективность связывания со специфическими ω -1-рецепторами, которые находятся преимущественно в коре головного мозга и являются составной частью ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса [5, 6]. Активация ω -1-рецепторов золеплоном приводит к реализации снотворного и седативного эффекта посредством модуляции тормозного влияния на нейроны гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и подавления проводимости нервного импульса [10, 24].

! Селофон (золеплон) не взаимодействует с другими компонентами ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса, поэтому у данного препарата практически не выражены анксиолитический, миорелаксирующий и противосудорожный эффекты, типичные для бензодиазепинов. То есть, снотворное действие золеплона является единственным и изолированным

Помимо уникальной селективности рецепторного взаимодействия, золеплон обладает непревзойденными фармакокинетическими параметрами. После приема внутрь препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и уже через 0,5-1 ч создает максимальную концентрацию в плазме крови, которая составляет 37,1 нг/мл. Биотрансформация золеплона происходит в основном в печени, биодоступность составляет 30%, а метаболиты фармакологически неактивны, поэтому время наступления терапевтического эффекта и его продолжительность предсказуемы. Золеплон характеризуется самым коротким периодом полувыведения по сравнению с бензодиазепинами и гипнотиками третьего поколения. $T_{1/2}$ для золеплона составляет около 1 ч, тогда как для триазолама – 3-4 ч, зопиклона – около 5 ч, золпидема – около 2 ч. Золеплон выводится из организма в основном с мочой (70%), менее 1% препарата выводится в неизмененном виде. Следует помнить и информировать пациентов о том, что пища (особенно жирная) влияет на всасывание золеплона, увеличивая $T_{1/2}$ до 2 ч и снижая его максимальную концентрацию в плазме на 35% [7].

Быстрое начало действия и быстрое выведение из организма обуславливают быстрое наступление сна после приема препарата и отсутствие постсомнических побочных эффектов при условии соблюдения пациентом дозировки. Таким образом, фармакокинетика и фармакодинамика золеплона делают его наиболее физиологичным гипнотиком, который оказывает

снотворное действие только тогда, когда это необходимо, и является оптимальным инструментом коррекции ситуационных инсомний, ассоциирующихся в первую очередь с затруднением засыпания.

Селофон (золеплон) следует принимать непосредственно перед сном (в постели) вечером или при пробуждении среди ночи, но не менее чем за 4 ч до планируемого подъема. Доза для большинства категорий пациентов составляет 10 мг, повторный прием препарата в течение одной ночи следует исключить [8, 9].

Длительность лечения золеплоном стала предметом изучения в клинических исследованиях. Они показали, что регулярный прием данного лекарственного средства в течение 4 нед в оптимальной дозе для ускорения засыпания практически не вызывает привыкания к препарату, синдрома отмены или рикошетной инсомнии, которые часто наблюдаются на фоне терапии бензодиазепинами [7, 11].

Доказательная база

Эффективность и безопасность золеплона при нарушениях сна хорошо изучена в клинических исследованиях.

R. Elie и соавт. оценивали время до начала засыпания (time to sleep onset – TSO) после приема золеплона, золпидема и плацебо в течение 4 нед у пациентов среднего возраста [12]. Эффективность золеплона в дозе 10 мг в отношении сокращения TSO была сравнимой с таковой 10 мг золпидема. При этом оба терапевтических режима обеспечивали достоверно более высокую эффективность, чем плацебо (рис. 1).



Рис. 1.

Важно отметить, что толерантность к золеплону не развивалась, эффект препарата на 4-й неделе был таким же, как и в 1-ю неделю приема. В этом же исследовании было показано, что после отмены золеплона по окончании 4-недельного курса лечения проявления инсомнии не возобновляются. В то же время эффект отмены четко прослеживался в группе пациентов, получавших золпидем (рис. 2).

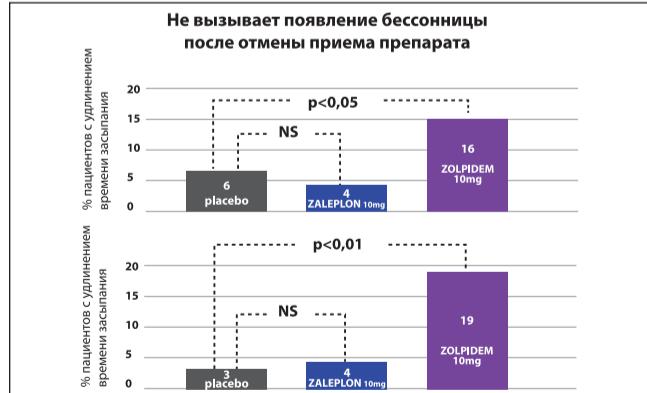


Рис. 2.

Таким образом, подтвердилась безопасность прерывания терапии золеплоном.

В другом исследовании (Br. J. Clin. Pharmacol, 2002) было показано, что пациенты, которые просыпаются и не могут заснуть среди ночи, после приема золеплона засыпают достоверно быстрее, чем лица, принимающие золпидем или плацебо (рис. 3).

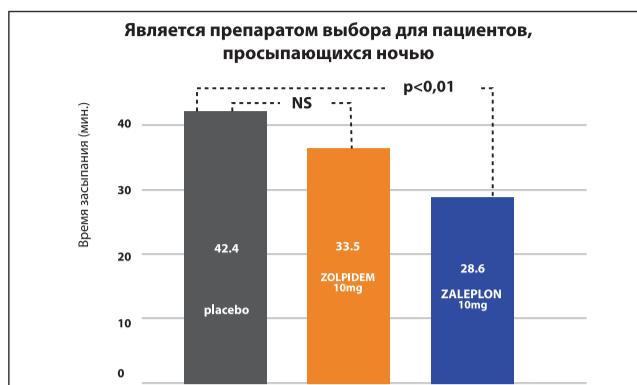


Рис. 3.

A. Vermeenen и соавт. оценивали остаточный седативный эффект снотворных средств. Пациенты принимали залеплон (10 мг), зопиклон (7,5 мг) или плацебо за 5 или 10 ч до того, как они проезжали 100 км по шоссе за рулем автомобиля при нормальном режиме движения с постоянной скоростью 95 км/ч [14]. Измеряли стандартное отклонение латеральной позиции (SDLP) как показатель, отражающий вероятность ошибки в дорожной ситуации. При приеме зопиклона вечером или в середине ночи SDLP увеличивалось на 5,0 и 8,25 см соответственно по сравнению с показателями, зафиксированными при приеме плацебо.

Значение SDLP при приеме залеплона не отличалось от значения при приеме плацебо.

Результаты аналогичного исследования, в котором SDLP оценивалось через 4 ч после приема залеплона, были опубликованы в Journal of Clinical Psychopharmacology в 2002 г. Способность управлять транспортом на следующее утро после приема залеплона не нарушалась (рис. 4).

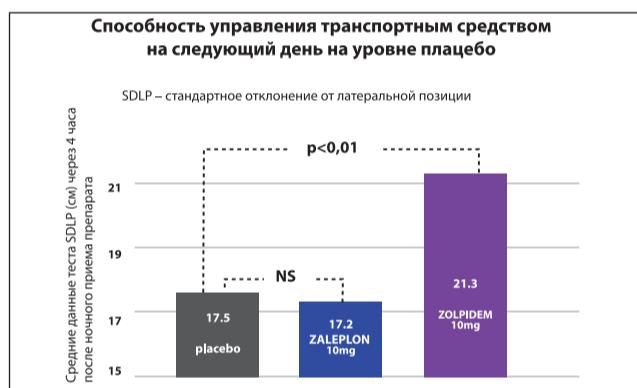


Рис. 4.

Известно, что расстройства сна с нарушением сатурации крови кислородом часто отмечаются у пациентов с хронической патологией дыхательной системы (Mullou и McNicholas, Chest, 1996). С.F.P. George и соавт. оценивали безопасность залеплона у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) [15]. В исследовании принимал участие 31 амбулаторный пациент, страдающий первичной бессонницей и ХОЗЛ средней тяжести в течение более 3 лет. Пациенты однократно в течение ночи принимали один из снотворных препаратов: 10 мг залеплона, 10 мг золпидема или плацебо. На фоне терапии не было отмечено достоверных изменений функции внешнего дыхания. Препараты позволяли поддерживать необходимый уровень сатурации крови кислородом ($SaO_2 > 90\%$) и не влияли на индекс апноэ/гипопноэ. Как и у пациентов без патологии органов дыхания, в данном исследовании у больных ХОЗЛ при приеме залеплона достоверно сокращалось время засыпания, а также увеличивалась общая продолжительность сна.

Таким образом, к основным преимуществам применения Селофена (залеплона) следует отнести:

- быстроту наступления снотворного действия и эффективность в отношении процесса засыпания;
- возможность применения вечером либо при пробуждении среди ночи;
- отсутствие влияния на архитектуру сна;
- минимальную вероятность развития постсомнического синдрома, психомоторных и когнитивных расстройств;
- минимальный риск привыкания, развития зависимости и рикошетной инсомнии;
- безопасность применения у пациентов с патологией дыхательной системы.

Вместе с тем применение препарата имеет и определенные ограничения.

Залеплон противопоказан при тяжелой печеночной и респираторной недостаточности, миастении, синдроме апноэ во сне, детям до 18 лет, в периоды беременности и лактации.

Сегодня залеплон доступен в Украине под торговым названием Селофен («Адамед», Польша) в упаковках по 10 или 20 капсул. Одна капсула Селофена содержит 10 мг препарата – однократную дозу, обеспечивающую быстрое наступление сна и высокую безопасность.

Немаловажно, что Селофен выписывается на обычном рецептурном бланке, его оборот не контролируется Комитетом по контролю за наркотиками. Таким образом, украинские врачи получили возможность назначать пациентам новое высокоэффективное и безопасное средство для коррекции нарушений сна, сопровождающихся затрудненным засыпанием.

Література

- Costa e Silva J.A., Chase M., Sartorius N., Roth T. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an Overview of insomnias and related disorders: recognition, epidemiology, and rational management. *Sleep* 1996; 19: 412-416.
- Вейн А.М. Расстройства сна, основные патогенетические механизмы, методы коррекции // Расстройства сна. – СПб., 1995. – С. 6-12.
- Левин Я.И., Вейн А.М. Проблемы инсомнии в общемедицинской практике // Рус. мед. журнал. – 1996. – № 3. – С. 16-19.
- Barbera J., Shapiro C. Benefit-risk assessment of zaleplon in the treatment of insomnia // *Drug Saf.* – 2005. – V. 28. – P. 301-318.
- Patat A., Paty I., Hindmarch I. Pharmacodynamic profile of zaleplon, a new non-benzodiazepine hypnotic agent // *Hum. Psychopharmacol.* – 2001. – V. 16. – P. 369-392.
- Doghranjji P.P. Treatment of insomnia with zaleplon, a novel sleep medication // *Int. J. Clin. Pract.* – 2001. – V. 55. – P. 329-334.
- Darwish M. The effects of age and gender on the pharmacokinetics of Somata® (zaleplon). Presented at 12th European College of Neuropsychopharmacology; September 1999; London, England.
- Wickland C., Patat A. Safety and pharmacokinetics of zaleplon in hepatically impaired patients. Presented at World Federation of Sleep Research Societies Third International Congress. – October 1999; Dresden, Germany.
- Verster J.C., Volkerts E.R., Schreuder A.H. et al. Residual effects of middle-of-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – V. 22. – P. 576-583.
- Israel A.G., Kramer J.A. Safety of zaleplon in the treatment of insomnia // *Ann. Pharmacother.* – 2002. – V. 36. – P. 852-859.
- Elie R., Ruther E., Farr L. et al. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 536-544.
- Hedner J., Yaeche R., Emilien G. et al. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000; 15: 704-712.
- Vermeenen A., Danjou P.E., O'Hanlon J.F. Residual effects of evening and middle of the night administration of zaleplon 10 and 20 mg on memory and actual driving performance. *Human Psychopharmacol. Clin. Exper.* 1998; 13: S98-S107.
- George C.F.P., Series F., Kryger M.H., Moscovitch A. Safety and efficacy of zaleplon versus zolpidem in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and insomnia [abstract] C527.L. *Sleep* 1999; 22(suppl I): S320.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Как гармонично соединить ночь и день?

Селофен
Залеплон

единственный, который может применяться^{1,2,3,4}:
вечером,
среди ночи –
за 4 часа до пробуждения

**СНОТВОРНОЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
С МИНИМАЛЬНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ
ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ**

АДАМЕД
Польша

1 J Clin Psychiatry 1999;60:536-544
2 Br J Clin Pharmacol 2002;53:194-202
3 Br J Clin Pharmacol 1999;48:367-374
4 J Clin Psychopharmacol 2002;22:576-583
5 Clin Neuropharmacol 2002;23(1):17-21
6 Sleep 1999;22(suppl I):320

Дозировка: 10 мг (1 капсула) перед сном вечером или ночью, но не менее чем за 4 часа до пробуждения. Краткая информация о препарате Селофен. Состав: 1 капсула содержит 10 мг залеплона. Форма выпуска: капсулы по 10 мг №10, №20. Показания: недлительное лечение бессонницы, проявляющейся проблемами засыпания у пациентов с нарушениями сна. Применение: Селофен назначают взрослым. Рекомендованная суточная доза — 10 мг. Селофен следует применять непосредственно перед тем, как ложиться спать, минимум за 4 часа до пробуждения. Нельзя принимать вторую дозу препарата в ту же ночь. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, период беременности и кормления грудью, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая дыхательная недостаточность, синдром ночного апноэ, миастения, возраст до 18 лет. Побочные реакции: амнезия, парестезия, сонливость, атаксия и др. Номер регистрационного свидетельства: UA/5258/01/01. Детальную информацию читайте в полной инструкции для применения препарата Селофен.

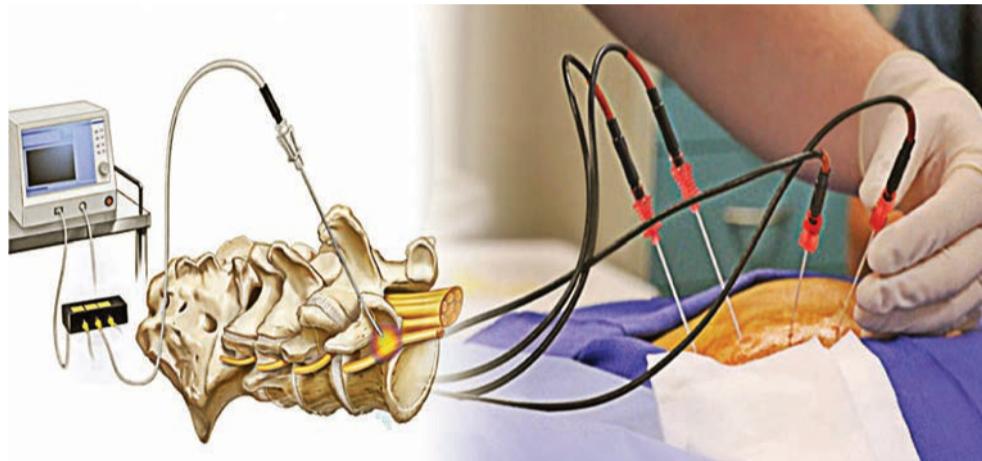
Выписывается на обычном рецептурном бланке (Ф-1).

Применение радиочастотной абляции при болях в спине

Радиочастотная (РЧ) нейроабляция является селективным, безопасным и эффективным методом лечения, который обеспечивает длительное облегчение боли путем прерывания передачи ноцицептивных сигналов в центральную нервную систему от пораженного органа. Процедура успешно применяется в качестве средства лечения боли при различных заболеваниях, включая фасеточный синдром, радикулопатию, дисфункцию крестцово-подвздошного сустава, боли в коленном и тазобедренном суставах, подиатрии. В данной статье мы рассмотрим различия между непрерывной и импульсной РЧ-абляцией, а также проанализируем клинические данные с целью их использования в качестве рекомендаций при лечении болей в спине.



Я.В. Фищенко



Что такое РЧ-абляция?

Широкое использование РЧ-абляции для лечения спинальной боли началось в 1980 году, когда Sluijter и Mehta через канюлю 22 калибра провели зонд термопары. Мелкие размеры электрода дали возможность проводить манипуляцию перкутанно без общей анестезии, не причиняя пациенту дискомфорта. Это было важной разработкой, так как позволяло наблюдать за возможными осложнениями во время манипуляции. Вскоре после введения в практику канюли Sluijter-Mehta (SMK) была опубликована серия работ относительно использования РЧ-тока для лечения фасеточного синдрома, дискогенной боли, крестцово-подвздошного синдрома и симпатической боли. С тех пор методика РЧ-абляции постепенно вытеснила применение других невролизов (в частности, химических) в основном из-за высокой точности и контролируемости манипуляций.

Непрерывная и импульсная РЧ-абляция

Радиочастотная энергия может быть применена либо в непрерывном режиме, либо в виде импульсных токов. Непрерывное применение РЧ-тока вырабатывает тепло в ткани, окружающей электрод. На гистологическом уровне тепловое воздействие на нервы приводит к их Валлеровой дегенерации, а на физиологическом уровне ток уничтожает нервную ткань, не являясь селективным для какого-либо типа из ее волокон. Коагуляция происходит в маленькой, отчетливо очерченной овальной области вокруг активной части иглы, охватывая пространство около 0,7 см. Дистально наблюдается снижение уровня коагуляции.

Кроме того, исследования показали, что объем поражения возрастает по отношению к повышению температуры ткани, длительности коагуляции, а также размерам активного наконечника. Например, объем поражения увеличивается пропорционально повышению температуры до достижения температуры ткани 90 °C; после этого момента возникает риск обугливания тканей, что может вызвать кавитацию и формирование стерильного абсцесса.

Соответственно, чем длительнее процесс поражения, тем больший объем коагуляции. Максимальный объем достигается за 90 с; за 60 с – 94% от максимального. Аналогичным образом при увеличении калибра активного наконечника увеличивается объем коагуляции. Данное исследование подтверждает вывод о том, что оптимальная коагуляция происходит при обработке тканей в течение 60-90 с, при температуре 90 °C с 18-20 калибром иглы. Для достижения наилучшего качества коагуляции размещение активного кончика иглы должно быть параллельным нерву; кроме того, так как у разных пациентов точное расположение нервов может варьировать, уместным является множественное воздействие, учитывая особенности анатомии.

В отличие от непрерывной РЧ-абляции эффективность импульсной РЧ-абляции не зависит от тепла для обеспечения терапевтического эффекта. В данном случае используется электрическое поле, создаваемое переменным током. Исследования показали, что это электрическое поле может производить значительный паллиативный эффект, хотя на сегодняшний день этому нет точного объяснения. Во время импульсной РЧ-абляции интервалы коротких всплесков тока продолжительностью 20 мс чередуются с паузами длительностью 480 мс, создается мощное электрическое поле, поддерживаемое при этом температура ткани ниже уровня, необходимого для невролиза. Поскольку температура во время импульсной РЧ-абляции не будет вызывать коагуляцию, действие данного метода может быть применено к спинномозговым ганглиям для лечения радикулопатии. Наиболее мощное электрическое поле располагается дистальнее активного конца иглы. Оно достигает своего максимума пропорционально напряжению и силе тока, при температуре тканей 42 °C. Таким образом, размещение иглы должно быть перпендикулярно спинномозговому ганглию.

РЧ-абляция фасеточных суставов

Метод РЧ-абляции получил признание в качестве эффективного метода лечения фасеточного синдрома, и формирование стерильного абсцесса,

в то время как другие консервативные методы не обеспечивают достаточного облегчения. Пациенты с фасеточным синдромом испытывают глубокую ноющую боль в нижней части позвоночника, иррадиирующую в ягодицы, заднюю или переднюю часть бедра выше колена, пах. Эти больные часто сообщают об утренней скованности. Молодые пациенты часто связывают боль с предшествующей травмой, больные пожилого возраста часто отмечают острое начало болей. Хотя диагноз чаще встречается у пациентов старше 65 лет, он не может быть поставлен только на основе анамнеза, физикального обследования, лабораторных исследований или рентгенографии. Синдром фасеточных суставов включает в себя боль, уменьшающуюся в положении лежа, и четыре из шести следующих характеристик: возраст >65 лет, боль, не усиливающуюся при сгибании, усиливающуюся при разгибании, при переворачивании, ротации или покашливании. В большинстве случаев отмечается позитивный эффект от блокад с применением локальных анестетиков.

Суставную, артrogenную боль следует отличать от корешкового синдрома. Признаком корешкового синдрома является боль по ходу заинтересованного нерва пораженной конечности. Боль обычно описывается как стреляющая или колющая, а не тупая или ноющая. Эта боль чаще ощущается ниже, а не выше колена. У пациентов с суставной причиной боли диапазон боли в нижней конечности прямо пропорционален боли в спине и никогда не возникает независимо от нее. При попытке определить различия между этими двумя причинами боли следует определить процентное соотношение между болью в спине и нижней конечности. При осмотре пациент может жаловаться на локальную болезненность в области фасеточных суставов, экстензия и боковые сгибания могут приводить к усилению боли. Методы визуализационной диагностики не всегда могут показать дегенеративные изменения в области межпозвоночного диска и гипертрофию фасеточного сустава.

Диагноз осложняется отсутствием прямой корреляции между клиническими данными и результатами проведения блокады. Блокада подразумевает инъекцию небольшого количества (0,3 мл) анестетика в область интересующего нерва и регистрацию положительных результатов лечения у пациента. Диагноз, основанный на проведении одной блокады, не может

быть действительным из-за высокого процента ложноположительных ощущений больного, достигающих 40%. Процедуру РЧ-абляции можно назвать успешной при уменьшении болей у пациента на 80%. Однако учитывая тот факт, что причина боли в спине у пациента может быть не одна, многие врачи предложили считать суммарный уровень уменьшения боли на 50% успешным критерием проведения процедуры. Правильно выполненная диагностическая блокада с хорошим результатом является хорошим прогностическим признаком эффективности процедуры РЧ-абляции.

Эффективность РЧ-абляции

Bogduk с соавт. (2009) написали отличный обзор относительно РЧ-абляции медиальной веточки спинномозгового нерва поясничного отдела. Они исследовали шесть рандомизированных контролируемых групп. Было отмечено, что для оценки результатов любой процедуры нужно сначала определить, была ли процедура выполнена должным образом. Кроме того, они заявили, что из шести рандомизированных контролируемых групп три не следует рассматривать в качестве доказательства на основании неправильного отбора пациентов (при отборе больных не учитывался результат правильного проведения диагностических блокад) или неправильной техники манипуляции (электроды не были установлены параллельно нерву). Хотя эти три работы не полностью соответствовали нужным критериям отбора пациентов и правильного проведения процедуры, все они показали положительные результаты по сравнению с плацебо. Кроме того, три исследования, в ходе которых был использован правильный отбор пациентов и техника манипуляции, показали положительные результаты. Исследователи полагали, что результаты их работ являлись убедительным доказательством эффективности процедуры РЧ-абляции.

РЧ-абляция при лечении корешковой боли

Как было отмечено ранее, показанием к применению РЧ-абляции также является нейропатическая боль. Специфическим признаком, указывающим на прямое показание проведения РЧ-абляции пациентам с корешковым синдромом или радикулопатией, является временное уменьшение боли вследствие трансформинального введения анестетика. Местные диагностические инъекции анестетиков проводят с целью определения локализации боли и вовлечения нервных структур.

Различия между непрерывной и импульсной РЧ-абляцией

Непрерывная РЧ-абляция	Импульсная РЧ-абляция
<ul style="list-style-type: none"> • Применяется на протяжении 60-90 с • 70-90 °C • Калибр иглы 18-20 • Наконечник расположен параллельно нерву 	<ul style="list-style-type: none"> • Короткие вспышки длительностью 20 мс • Пауза длительностью 480 мс • Температура не превышает 42 °C • Лучший вариант лечения радикулопатии

Эта процедура используется для лечения острой и хронической корешковой боли и радикулопатии.

Нами найдены 10 работ, которые изучали эффективность проведения РЧ-абляции путем таргетного воздействия на спинномозговой ганглий в области шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника. Большинство из этих исследований были проспективными неконтролируемыми или ретроспективными. Лишь одно из них было рандомизированным контролируемым.

Каждое из четырех проспективных неконтролируемых исследований показало, что РЧ-абляция была безопасным и эффективным методом лечения боли. Каждое из пяти ретроспективных исследований также показало положительные результаты.

Хотя исследования выглядят многообещающими, ни одно из них не включало в себя контрольную группу, большинство из них показали лишь относительно кратковременную эффективность. На сегодняшний день было проведено лишь одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором были проанализированы результаты лечения 23 пациентов с хронической шейно-плечевой болью на протяжении 6 месяцев (van Zundert et al., 2007). Пациенты подверглись либо РЧ-абляции ($n=11$), либо фиктивной плацебо-процедуре ($n=12$) на уровне C5-C7. По истечении 3-месяцев отмечено значительно большее количество позитивных результатов в основной группе (83%) по сравнению с контрольной группой (33%). Пациенты отметили уменьшение боли более чем на 50% на протяжении 6 месяцев. Аналогичным образом через 3 месяца значительно большее количество больных из основной группы (82%) в сравнении с контрольной группой (25%) сообщили о снижении боли по крайней мере на 20 баллов (по 100-балльной) визуальной аналоговой шкале боли, хотя эффект не сохранялся длительно.

Это исследование было подвергнуто критике, поскольку количество пациентов ограничило его статистическое значение; две исследованные группы не были сопоставимы с точки зрения среднего возраста и базовых показателей визуальной аналоговой шкалы. Несмотря на эти недостатки, данное исследование имеет важное значение, потому что это первое проспективное контролируемое исследование, целью которого являлось показать эффект лечения.

Martin с соавт. (2007) предположили, что эффективность РЧ-абляции непосредственно связана с близостью РЧ-электрода к целевой нейронной структуре и количеством поставляемого тока. Для достижения наилучших результатов они рекомендовали использовать уровень напряжения 0,1-0,3 В и силу тока 150-200 мА.

Несмотря на представленные выше доказательства о том, что РЧ-абляция действительно имеет клинический эффект при лечении корешковой боли, необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить эти данные и доказать долгосрочную эффективность процедуры.

РЧ-абляция медиальной веточки спинномозгового нерва в шейном отделе позвоночника

Боль в шее, как полагают, часто является результатом повреждения капсулы сустава, что приводит к повышению объема движения между суставными поверхностями, вызывает воспаление и боль. Двумя наиболее часто травмируемыми фасеточными суставами являются C2-C3 и C5-C6. Боль, локализующаяся на уровне фасеточного сустава C2-C3, очень часто вызывает головную боль в области затылка. Эта боль часто описывается как односторонняя, расположается у основания черепа, иногда даже с иррадиацией в лобную часть. Боль на уровне фасеточного сустава C5-C6 часто иррадиирует в нижнюю часть трапециевидной мышцы и лопаточную область. Целью РЧ-абляции в области шейного отдела позвоночника является снижение афферентных нociцептивных сигналов от фасеточных суставов с достижением паллиативного эффекта. Так как боль, исходящая от определенного фасеточного сустава, трудно локализовать, РЧА, как правило, осуществляется на трех медиальных ветвях или двух фасеточных суставах.

Пациенты с фасеточным синдромом часто жалуются на глубокие ноющие ощущения в области шеи, перемежающиеся с острыми болями при определенных типах движений. Они могут жаловаться на усиление боли при сгибании, разгибании, вращении или наклонах головы. Боль чаще всего двусторонняя, усугубляется движением и уменьшается в покое. Более молодые пациенты как причину боли называют травму; в то время как у пожилых людей боль может появиться внезапно. Боль ощущается в затылке, лобной области, плечах и верхней части спины. При осмотре часто можно обнаружить локальную болезненность или спазм, без чувствительных или двигательных нарушений. Физикальное обследование, осмотр, результаты визуализационной диагностики (МРТ, рентген) не могут служить безоговорочным критерием при постановке диагноза фасеточного синдрома шейного отдела позвоночника. Точно так же единичные блокады не считаются точным методом, достоверно подтверждающим данный диагноз. Dwyer и соавт. (1990) определяли модели локализации боли путем введения физиологического раствора в суставы здоровых волонтеров. Сейчас эти исследования используются для точного определения пораженного сегмента.

Показания для РЧ-абляции у пациентов с болями в шее

Для пациентов с болью в шейном отделе показанием к применению РЧ-абляции является боль, которая сохраняется в течение 3 месяцев и не проходит после проведения консервативной терапии. Пациент также должен отметить улучшение после проведения блокад, но степень улучшения остается спорным вопросом. Обычно считается, что пациенты должны отметить уменьшение боли порядка 80% при проведении блокад медиальной веточки спинномозгового нерва в каждом из двух отдельных случаев. Тем не менее результаты проведения РЧ-абляции у больных, отмечавших разные степени уменьшения боли после

проведения блокад (50 и 80%), были одинаковыми. На основании этого исследования степень уменьшения боли на 50% и более после проведения блокад может служить показанием для проведения методики РЧ-абляции.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании было проведено сравнение результатов РЧ-абляции с плацебо-процедурой. Lord и соавт. (1996) обнаружили, что пациенты в основной группе испытывали статистически значимое уменьшение боли по сравнению с контрольной группой (среднее время до рецидива боли составляло 263 дня и 8 дней ($p=0,04$) соответственно). Пациенты с болью на уровне C2-C3 были исключены из исследования, так как предварительные данные свидетельствовали о том, что на этом уровне лечение методом РЧ-абляции было затруднено. Однако последующие исследования показали, что болевой синдром на уровне C2-C3 может быть успешно устранен РЧ-абляцией третьего затылочного нерва. В дальнейшем, по итогам исследования, проведенного McDonald, Lord и соавт. (1999), 63% пациентов сообщили о полном избавлении от боли в среднем в течение 421 дня. И наконец, исследование Schofferman и соавт. (2004) показало, что когда боль возвращалась после проведения процедуры, повторное лечение было эффективным и долгосрочным решением.

РЧ-абляция крестцово-подвздошного сочленения

Пациенты с дисфункцией (синдромом) крестцово-подвздошного сочленения занимают значительное место в практике врача. Крестцово-подвздошное сочленение является основным источником боли у 10-35% пациентов с болью в спине или тазобедренных суставах, а также у 32% больных, перенесших стабилизирующие операции пояснично-крестцового отдела позвоночника. Характеристика боли крестцово-подвздошной области может быть аналогичной той, которая наблюдается у больных с фасеточным синдромом (нижние части спины и ягодиц; боль, иррадиирующая в ногу). Однако существуют некоторые важные различия. Боль, исходящая от крестцово-подвздошного сочленения, как правило, односторонняя. Она всегда ощущается в нижней части спины и никогда не бывает выше уровня пятого поясничного позвонка. Несмотря на то что боль, ощущаемая выше уровня L5, не может исходить от крестцово-подвздошного сочленения, боль ниже L5 может происходить из нескольких различных структур позвоночника. Например, иррадиация боли из фасеточного сустава и межпозвоночного диска может совпадать с иррадиацией боли из области крестцово-подвздошного сустава.

Боль от крестцово-подвздошного сочленения может иррадиировать в ягодицы, пах, заднюю часть бедра, колено и даже латеральную поверхность икроножной мышцы и стопы, что значительно усложняет ее дифференциальную диагностику с корешковой болью.

Важной особенностью, которая может помочь отличить корешковую боль от боли крестцово-подвздошного сочленения (КПС), является то, что корешковые боли преимущественно локализуются в нижней конечности и не усугубляются при движениях туловища.

При болевом синдроме от КПС боли в нижней конечности всегда меньше боли в поясничном отделе либо они вообще отсутствуют. Они никогда не возникают отдельно. Исходя из этого, у больных с жалобами на боли в спине следует всегда спрашивать о соотношении интенсивности боли в спине и нижних конечностях. Пациенты с болью в области

крестцово-подвздошного сочленения, как правило, болезненно реагируют на движения. Они также могут испытывать повышенную боль при нагрузке на нижней конечности, например, стоя на одной ноге. Безобидные, на первый взгляд, движения, такие как повороты в постели, также могут вызвать боль. Пациенты с болью в области крестцово-подвздошного сочленения могут отмечать уменьшение боли при сидении, они не должны жаловаться на такие симптомы, как парестезии, онемение или слабость в ноге. При осмотре, как правило, отмечается локальная болезненность в области ягодиц и ее усиление при пальпации в области задней верхней части подвздошной кости. Эти данные, как правило, указывают на диагноз с 60% вероятностью. Предварительный диагноз поражения крестцово-подвздошного сустава может быть подтвержден внутрисуставным введением местного анестетика.

Когда возможно использовать РЧ-абляцию для лечения болей КПС?

Показанием к использованию РЧ-абляции в области крестцово-подвздошного сочленения является артогенный болевой синдром на протяжении последних 3 месяцев, который не поддается консервативному лечению. Чтобы иметь прямое показание для проведения РЧ-абляции, пациент должен отметить значительное уменьшение боли (50%) после диагностической блокады. Противопоказания включают местную или системную бактериальную инфекцию, геморрагический диатез, а также возможную беременность.

Мультиполлярная РЧ-абляция

В случае применения мультиполлярной РЧ-абляции электроды располагают вдоль КПС. Создаваемое между ними электрическое поле воздействует на нервы, обеспечивающие чувствительную иннервацию КПС. Корректно проведенная процедура вызывает стойкий положительный эффект регресса болевого синдрома на 12-18 мес.

Резюме

РЧ-абляция является эффективным методом лечения у пациентов, страдающих хронической болью. Паллиативные эффекты данного метода позволяют больным вернуться к нормальной жизнедеятельности. Благодаря исследованиям Bogduk, Lord и др. были определены точные анатомические ориентиры для проведения процедуры РЧ-абляции, а также подтверждена эффективность метода. Во время экспериментов с использованием переменного тока был разработан метод импульсной РЧ-абляции, который позволял воздействовать на необходимые структуры, применение тепла к которым было противопоказано. Клинические данные подтверждают идею о том, что когда метод импульсной РЧ-абляции применяется к правильно отобранным пациентам, он может быть эффективным при лечении хронических болевых синдромов (в первую очередь при корешковых синдромах и периферических нейропатиях). У пациентов, невосприимчивых к лекарственной терапии, импульсная РЧ-абляция может стать вариантом выбора, вытесняя более дорогие и инвазивные методы лечения (например, стимуляцию спинного мозга). На сегодняшний день большинство исследований показывают только кратковременную эффективность (приблизительно 3 месяца) данного метода, однако простота процедуры и наличие данных об отсутствии неблагоприятных результатов дает возможность многократного применения этого метода с целью уменьшения болевого синдрома.

Характеристика боли КПС и корешковой боли	
Боли КПС	Корешковая боль
Боль преимущественно в спине	Боль локализуется преимущественно в нижней конечности
Боль в нижней конечности связана с болью в спине	Боль в нижней конечности возникает независимо от спины
Боль усугубляется при движениях тела и уменьшается в состоянии покоя	Боль чаще не связана с движениями

Природное усмирение стресса: растительная комбинация на страже сна

В современном постоянно изменяющемся мире избежать стресса практически невозможно. И хотя, по сути своей, стресс считается адаптивной реакцией, при избытке стрессогенных факторов и неспособности найти выход из сложившейся непростой ситуации на арене появляются негативные последствия влияния стрессоров, способных подорвать психическое и физическое здоровье человека. Стресс приходит отовсюду, делая нас растерянными, злыми или встревоженными. Вместе с тем на нестандартную ситуацию у каждого индивидуума имеется своя реакция и свой способ ее решения. В одном случае обстоятельства выступают серьезным мотивирующим фактором, в другом – они выбивают человека из седла, нанося удар по его эмоциональной, физической и социальной сфере. Когда говорят о переизбытке стрессовых ситуаций, нейрофизиологи выделяют три вида реакций. В одном случае возникает злость и ажитация, в другом – развивается депрессивная реакция, в третьем – стрессоры просто «парализуют» человека, который перед горой проблем теряет способность что-либо делать.

Признаки и симптомы перегруженности стрессом разнообразны. Стресс воздействует на мысли, тело, поведение. Человек, попавший под груз тяжелых обстоятельств, выглядит обеспокоенным и встревоженным, имеет проблемы с памятью, суждениями и концентрацией, раздражен и напряжен. Он все критикует, постоянно неудовлетворен и одинок. К тому же у него имеются и физические страдания: мышечные спазмы и болевые ощущения в шее и спине, частые головные боли, нарушение работы пищеварительного тракта (диарея или запор), потливость, частое сердцебиение, нарушение работы репродуктивной функции. Особенно часты поведенческие изменения – возникают проблемы с аппетитом, сном, выполнением профессиональных обязанностей, появляется пристрастие к алкоголю, табаку, азартным играм.

Вместе с тем стоит помнить, что стресс – довольно сложный феномен, поскольку он является субъективным. Так, схожие обстоятельства для одних – дистресс, для других – увлекательный квест. Не стоит забывать, что симптомы, которые характерны для стресса, также могут быть вызваны и другими психическими проблемами. В то же время доказана связь между стрессом и определенными эмоциональными и физическими расстройствами, такими как депрессия, тревога, инфаркт миокарда, инсульт, гипертония. Особенно чувствительна к стрессу иммунная система – ее расстройство ведет к повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям, аутоиммунным заболеваниям (ревматоидный артрит, рассеянный склероз), а также раку (S. Segerstrom, 2004). Кроме того, стресс оказывает прямое воздействие на кожу (сыпь, атопический дерматит, экзема, псориаз), желудочно-кишечный тракт (пептическая язва, синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит), нервную систему, способствуя развитию нарушений сна, а также дегенеративных заболеваний, в частности паркинсонизма.

Головной мозг – ключевой орган, который отвечает на стресс, поскольку именно там происходит детерминация потенциальных угроз, а также формируются физиологический и эмоциональный ответы организма, имеющие адаптивный или деструктивный характер. Показано, что в ответ на стресс мозг активирует несколько нейропептидных секреторных систем. В частности, происходит стимулирование выделения кортикостероидных гормонов, которые, оказывая обратное

воздействие на структуры головного мозга, связываются со специфическими нуклеарными рецепторами и обеспечивают транскрипционную регуляцию. Воздействуя на гены-мишени, кортикостероиды функционируют как выключатели, ответственные за системный нейрональный ответ, лежащий в основе поведенческой адаптации на стресс. Так, в некоторых случаях у генетически предрасположенных индивидуумов при определенных неблагоприятных обстоятельствах нарушение этого контролирующего механизма приводит к возникновению стресс-ассоциированных заболеваний головного мозга (E. de Kloet, 2005).

В целом описан разнообразный спектр стресс-медиаторов, включающий в себя нейротрансмиттеры (норадреналин, серотонин), пептидные гормоны (кортикотропин-стимулирующий гормон, вазопрессин) и, собственно, стероидные гормоны. В своем обзоре, посвященном анализу регуляторных механизмов, работающих во время стресса, M. Joels и соавт. (2009) назвали функционирование этого сложного комплекса медиаторов нейро-симфонией. По мнению авторов, нет ничего удивительного, что в случае хронического стресса в работе этого оркестра возникают дегрегуляционные процессы, ведущие к развитию стресс-ассоциированных расстройств, таких как, к примеру, депрессия и тревога.

Следует помнить, что, идентифицируя угрозу, человеческий мозг активирует сигнальную систему для своей защиты, позволяющую в полной мере подготовиться к полноценному ответу на нее. Как известно, этот механизм функционирует по принципу «бей или беги». Решив проблему, система должна возвратиться в спокойное расслабленное состояние. Однако бесконечно повторяющийся стресс в жизни современного человека не дает ему возможности пополнить резервы, способствуя таким образом их истощению. Поэтому очень важно научиться управлять стрессом, что позволит организму в итоге восстановить свою защитную систему.

В ином случае нервная система пре-
бывает в режиме повышенной опасности, и со временем высокий уровень стресса обрачиваются серьезными проблемами со здоровьем.

Ученые говорят: «не стоит ждать завтра, пока стресс нанесет непоправимый удар, существенно ухудшив качество жизни, – практиковаться в редукции явлений стресса нужно уже сегодня».

Стресс-редуцируемых техник великое множество. Одним людям помогают дыхательные методики, массаж, йога. Другие для себя находят полезными медитации, социальные, поведенческие интервенции, а также пребывание на природе. Вместе с тем врачи напоминают, что взять стресс под контроль очень тяжело без соблюдения здорового образа жизни – диеты, регулярных физических упражнений, достаточного сна. Следует напомнить, что именно во время сна, когда активно работают анаболические механизмы, происходит восстановление резервов.

А как быть, если стресс вызвал инсомнию? В некоторых случаях медицинское сообщество прибегает к медикаментозной коррекции сна, используя достижения альтернативной медицины. Использование в подобных случаях классических снотворных выглядит неоправданным шагом. Обеспечить существенно мягкий эффект, не тревожась о возникновении побочных явлений (в частности о привыкании), могут растительные препараты. К примеру, для коррекции симптомов и явлений, вызванных эмоциональным и физическим перенапряжением, в Великобритании врачи активно прибегают к подсказкам «Гомеопатического справочника Миранды Кастро при стрессе».

Среди широкого разнообразия растительных препаратов, применяемых в неврологии, выраженным воздействием на нервную систему, обеспечивая успокаивающее действие, обладает овес посевной (*Avena sativa*), страстицвет (*Passiflora incarnata*), жасмин (*Gelsemium*), а также игнация (*Ignatia amara*).

Стоит отметить, что об эффективности овса посевного упоминалось еще в Аюрведическом сборнике «Травы от тревоги». Вместе с тем сегодня его возможность оказывать успокаивающее влияние на нервную систему подтверждено учеными. Богатый магнием, фосфором, хромом, железом, кальцием, витаминами группы В овес посевной при регулярном употреблении является хорошим питательным компонентом для истощенной нервной системы – при депрессии, эмоциональной травме, хронической усталости (Hoffman, 2003). В работе Rose (2010) показано, что овес посевной позволяет улучшить настроение, снизить тревожность, нормализовать сон у пациентов, испытывающих ежедневный стресс.

В рекомендациях британской фитоакадемии говорится, что, комбинируя *Avena sativa* с *Passiflora incarnata*,

можно получить более выраженный эффект в контексте облегчения мышечного напряжения и тревоги. Кроме того, сочетание данных компонентов помогает улучшить качество сна даже за короткий срок их использования. Как лекарственное растение страстицвет начали использовать в XVI веке в Южной Америке и Европе. В предыдущих исследованиях были продемонстрированы седативное, анксиолитическое и антиконвульсивное действия, которые *Passiflora incarnata* оказывает на нервную систему. В то же время K. Jawna-Zboinska (2016) отметила дозозависимую особенность страстицвета редуцировать проявления стресса. В биохимических исследованиях на молодых особых мужского пола крыс линии Wistar было обнаружено снижение концентрации глутаминовой кислоты в гиппокампе, уменьшение уровня серотонина и норадреналина в корковых отделах, с одновременным повышением концентрации их метаболитов. Все это позволило ученой предположить, что механизм действия *Passiflora incarnata* обусловлен ее взаимодействием с ГАМК-рецепторами.

Ярко выраженный анксиолитический эффект имеет также и *Gelsemium*, который известен как средство от страха. Его назначают, когда страх просто парализует человека – конечности не слушаются, а голова «не варит». Поэтому назначение препаратов жасмина эффективно перед публичными выступлениями, интервью, визитом к стоматологу и т.п. К тому же многие профессиональные артисты, у которых перед выходом на сцену появлялись фобические явления, прибегали к помощи данного вещества, дабы при появлении на публике их «не парализовало».

Вместе с тем при повышенной тревожности, которая сопровождается грустью, одиночеством, неудовлетворенностью жизнью, критицизмом, в гомеопатической практике обращались за помощью к препаратам игнации (*Ignatia amara*), которая неплохо зарекомендовала себя у пациентов с истерией. Игнацию горькую, или стрихнин, называют еще стрихниовым деревом. В гомеопатии используются толченые семена растения. Препарат применяется как для моно-, так и для комплексной терапии, полученная вытяжка игнации используется в разведении от 3 до 30. Считается, что эмоциональный стресс является одним из удачных мест для успешного применения данного вещества.

Комбинация четырех вышеуказанных компонентов собрана в препарате Цефанайро, главным показанием для назначения которого определено нервное возбуждение (иначе – стресс), сопровождающееся нарушением сна. Действие препарата обусловлено эффектами его составляющих компонентов и большей степенью направлено на нервную систему, на которую этот квартет оказывает успокаивающее воздействие.

Подготовил Виталий Мохнат



Цефанейро

Cefaneuro

Спокій від природи



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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦЕФАНЕЙРО

Склад: дюючі речовини: 1 т. містить Avena sativa Ø 30 mg, Gelsemium trit. D4 30 mg, Ignatia trit. D4 30 mg, Passiflora incarnata Ø 30 mg, допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат. Фармакологічні властивості. Дія препарату обумовлена дюючими речовинами, що входять до його складу, та виразно спрямована на нервову систему. Цефанейро чинить заспокійливу дію. Показання. Відповідно до принципів гомеопатії. Серед них: нервові збудження з розладами сну. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність та годування груддю. Способ застосування та дози. Дозу і тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Якщо не призначено іншу дозу, у випадку гострих станів дорослим слід приймати по 1 таблетці щопівгодини або щоденні, але не більше 6 разів на добу. У випадку хронічного перебігу захворювання приймати по 1 таблетці 1–3 рази на добу. Таблетку розчиняють у роті для покращення її ефективності. Застосовувати препарат більше одного тижня можна тільки після консультації з лікарем. Консультація з лікарем також потрібна у випадку, якщо, на думку пацієнта, ефективність препарату надто висока або надто низька. Діти. Перед застосуванням препарату слід проконсультуватися з лікарем. Препарат можна застосовувати дітям віком від 1 року. Тривалість курсу лікування залежить від перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Дітям віком 1–6 років слід приймати не більше половини дози для дорослого. Дітям віком 6–12 років слід приймати не більше ½ дози для дорослого. Для дітей віком від 1 до 6 років таблетку можна подібнити або розчинити у воді. Передозування. Про випадки передозування не повідомлялось. Побічні реакції. Не виявлені. На початку лікування гомеопатичним препаратом можуть тимчасово посилитись наявні симптоми, що потребують консультації лікаря. При індивідуальній непереносимості будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості. Р. п. № UA/14251/01/01

Епілепсія – різні сторони однієї проблеми

12-14 травня у м. Львові пройшла ювілейна XX конференція Української протиепілептичної ліги з міжнародною участю «Вікові та гендерні аспекти епілепсії крізь призму часу». У лекціях і доповідях провідних фахівців з різних регіонів України були всебічно розглянуті питання лікування епілепсії у осіб різного віку та статі, рідкісних форм цього захворювання, проблеми фармакорезистентної епілепсії, досвід застосування протиепілептичних препаратів нових генерацій, сучасні підходи до класифікації епілепсії тощо. Пропонуємо увазі наших читачів короткий огляд деяких цікавих виступів.



Про трансформації парціальних епілептических нападів у дорослих і їх класифікацію розповів **віце-президент Української протиепілептичної ліги, провідний науковий співробітник ДУ «Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Андрій Євгенович Дубенко.**

У клінічній практиці зазвичай основним критерієм тяжкості епілепсії є частота або тип епілептических нападів. Проте лікарі рідко враховують той факт, що клінічна картина нападів з часом може видозмінюватися, хоча це може мати важливе діагностичне і прогностичне значення. Далі доповідач привів результати власних спостережень трансформації епілептических нападів у пацієнтів з встановленим діагнозом епілепсії.

Всього було виявлено 273 випадки трансформації нападів у пацієнтів з фокальною епілепсією, з яких у 101 пацієнта вони були розрізначені як позитивні і у 61 хворого – як негативні трансформації епілептического нападу. У решти (121 пацієнт) спостерігалися трансформації нападів, та не дозволяє однозначно судити про клінічну динаміку епілепсії. У 74 хворих місце неодноразова трансформація нападів.

Було виділено три типи позитивних трансформацій з повною зміною типу епілептического нападу (блізько 25%):

- зміна парціальних нападів із вторинною генералізацією на прості парціальні напади (блізько 12%);
- зміна парціальних з вторинною генералізацією нападів на складні парціальні (5%);
- зміна складних парціальних нападів на прості парціальні (8%);

та низка типів негативної трансформації з повною зміною типу епілептического нападу:

- складних парціальних нападів у нападі з вторинною генералізацією;
- простих парціальних в парціальні нападі з вторинною генералізацією;
- простих парціальних нападів в складні парціальні з простим парціальним початком;
- простих парціальних в складні парціальні напади (8%);

– простих парціальних нападів в складні парціальні і вторинно-генералізованих нападів (поєднання простих парціальних нападів із вторинною генералізацією і складних парціальних з простим парціальним початком);

– приєднання інших видів простих або складних парціальних нападів (можливо, за рахунок появи нових епілептических вогнищ).

Крім зміни типу нападу місце зміни парціального компоненту як в сторону подовження, так і в бік укорочення.

При аналізі змін клінічного стану пацієнтів в ході спостереження у 23 пацієнтів з позитивною трансформацією нападів вдалося досягти контролю нападів через 0,5-1,5 року після позитивної трансформації і у 35 хворих з позитивною трансформацією – зменшення частоти

нападів більш ніж на 50%. У той же час у пацієнтів з негативною трансформацією ні в одному клінічному спостереженні не було відмічено досягнення контролю нападів, а у 35 хворих спостерігалося збільшення їх частоти.

При позитивних трансформаціях епілептических нападів до кінця дослідження у 40% хворих на ЕЕГ відзначалося значне зменшення патологичної епілептиформної активності в загальній картині біоелектричної активності мозку. У хворих з негативною трансформацією епілептических нападів у ході дослідження було виявлено переважне домінування епілептогенної активності на ЕЕГ в лобно-скроневих і частково тім'яних відділах правої гемісфери з достовірним збільшенням в них середньої спектральної потужності біопотенціалів дельта-діапазону, зі збільшенням потужності тета-хвиль в скроневих областях обох гемісфер, зниженням спектральної потужності альфа-хвиль.

При оцінці депресії (шкала депресії Монтгомері-Асберг) були отримані достовірні результати зменшення депресивної симптоматики при позитивних трансформаціях (з $28 \pm 1,6$ до $18,4 \pm 1,7$) і наростання депресивних проявів у хворих з негативними трансформаціями (з $33,2 \pm 2,4$ до $36 \pm 1,8$).

Таким чином, вивчення трансформації епілептических нападів є важливим діагностичним критерієм, що дозволяє оцінити клінічно динаміку перебігу захворювання (негативна і позитивна) та дає змогу на більш ранніх етапах правильно оцінити адекватність підбору протиепілептичної терапії і ефективність лікування. Облік трансформацій нападів у дорослих може стати одним з істотних критеріїв прогнозування перебігу хвороби і оцінки тяжкості її перебігу.



Доповідь «Класифікація епілептических нападів та епілепсії: минуле, сьогодення, майбутнє» представила **доктор медичних наук, професор кафедри неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Лідія Борисівна Мар'єнко.**

Доповідач нагадала, що перші описи епілептических нападів з'явилися більше 3 тис. років тому, але тільки впровадження в клінічну практику методу ЕЕГ в 30-х роках минулого століття дало систематизацію знань щодо її типів. Чинна на сьогодні класифікація була затверджена на XIII конгресі Міжнародної протиепілептичної ліги (МПЕЛ) в 1981 р. у м. Кіото (Японія). Вона ґрунтуються на консенсусі експертів щодо феноменології нападів з їх поділом за дихотомічним принципом на генералізовані та вогнищеві, з окремо виділеною групою некласифікованих нападів.

У 2010 р. спеціально створена комісія з класифікації та термінології МПЕЛ запропонувала так звану організацію нападів та епілепсії. В 2012 р. була висунута нова концепція «системних епілепсій», в основу якої покладено гіпотезу, що вогнищеві і генералізовані епілепсії є варіантами системних порушень головного мозку.

В 2016 р. комісія з класифікації та термінології МПЕЛ поставила за мету розробити класифікацію епілептических нападів, що була б зрозумілою для всіх зацікавлених сторін: пацієнтів, їх сімей, медичних працівників, дослідників, епідеміологів, учасників клінічних досліджень, страховиків, правозахисних груп тощо, а також дати можливість її застосування для пацієнтів всіх вікових категорій, включаючи новонароджених.

В цій класифікації було вирішено залишити підлі нападів на вогнищеві (фокальні), генералізовані та напади з невідомим місцем початку, що має вказуватись в діагнозі. В свою чергу, вогнищеві та генералізовані напади запропоновано поділити на моторні та немоторні. Термін парціальний напад остаточно змінюється на «фокальний» або «вогнищевий».

Фокальні (вогнищеві) напади виникають всередині мережі, що обмежується однією півкулею мозку. Вони можуть бути локалізовані або мати більш широке розповсюдження. Окрім кори вогнищеві напади можуть походити з підкіркових структур.

Скасовано поділ вогнищевих нападів на прості та складні, оскільки в назві нападу відразу має бути вказана ступінь втрати свідомості. Тобто «простий парціальний напад» згідно з запропонованою класифікацією буде називатись «вогнищевий напад з усвідомленням», який може бути моторним, сенсорним або вегетативним; «складний парціальний напад» – «вогнищевий напад з порушенням усвідомлення». Напади можуть бути з невідомим усвідомленням, оскільки ступінь порушення свідомості не завжди вдається встановити.

В новій класифікації немає термінів, що вказують на локалізацію нападу (лобний, скроневий тощо). В описанні нападу не вживається термін «судомний» (конвульсивний), а також «розгорнутий», а вказується конкретний тип: клонічний, тоніко-клонічний, епілептичний спазм тощо.

Вогнищеві напади з психічними симптомами перейменованіся у когнітивні (порушення мислення, мови, просторового сприйняття, пам'яті, праксису) чи емоційні (страх, ейфорія, сміх, плач). Вегетативні та сенсорні напади залишаються без змін.

Генералізовані напади походять з якогось місця (точки) в межах нейрональної мережі із швидким біilaterальним зачленням підкіркових і кіркових структур (але не обов'язково всієї кори). До генералізованих нападів класифікація додає нові типи: міоклонічно-atonічні напади, поширені при синдромі Дузе (Doose); клонічно-тоніко-клонічні напади, які зустрічаються при ювенільній міоклонічній епілепсії Янца (Janz); міоклонічний абсанс; абсанс з міоклонією повік при синдромі Джівонса (Jeavons).

Вторинно-генералізований вогнищевий напад (або вогнищевий напад з вторинною генералізацією) переименовано у «вогнищевий напад, що розвивається у двобічний тоніко-клонічний». Термін «генералізований» залишається для нападів, які є генералізованими з самого початку, але вже немає термінів «первинно-генералізований» та «вторинно-генералізований» напади.

Як було зазначено вище, фокальні та генералізовані напади розподіляють на дві величі групи – моторні й немоторні. Фокальні моторні напади можуть бути тонічні, атонічні, міоклонічні, клонічні, епілептичні спазми, гіпermоторні; фокальні немоторні – сенсорні, когнітивні, емоційні, автоматизми. Типи генералізованих моторних нападів повторюють перелічені вище типи фокальних нападів, а також включають міоклонічно-atonічні та клонічно-тоніко-клонічні напади.

Розрізняють сенсорні, когнітивні, емоційні та вегетативні типи немоторних фокальних нападів. Генералізовані немоторні напади (абсанси) можуть бути типовими, атиповими, міоклонічними, з міоклонією повік.

За ступенем втрати свідомості фокальні напади розподіляють на напади з усвідомленням, з порушенням усвідомлення, з невизначеним усвідомленням.



Про можливості застосування канабіноїдів у лікуванні епілепсії розповіла **доктор медичних наук, професор, заступник кафедри неврології і дитячої неврології ХМАПО Тетяна Анатоліївна Литовченко.**

Професор зазначила, що коноплю в медичних цілях використовували ще за кілька тисячоліть до нашої ери. Для лікування судом канабіс вперше почали застосовувати англійські неврологи Рейнольдс і Говерс в кінці XIX століття. Cannabis sativa має близько 489 вивчених компонентів, з яких 80 включають потенційно нейроактивні речовини – терпени, гідрокарбони, кетони, альдегіди тощо. До основних нейроактивних компонентів відносять тетрагідроканабінол (Δ^9 -THC), що має психоактивні властивості та канабідіол (CBD), який не має психоактивних властивостей.

Потенційні ефекти канабіноїдів реалізуються за допомогою впливу на канабіноїдні рецептори, які присутні в глутаматергічних та деяких ГАМК-ергічних синапсах – тобто канабіноїди можуть чинити як збудливий, так і гальмуючий ефекти.

У експериментальних роботах було показано, що канабіноїди блокують кальцієві канали, запобігаючи входу кальцію в клітину і розвитку нейротоксичних ефектів, інгібують токсичні ефекти глутамату; модулюють токсичну продукцію NO; чинять антиоксидантну та протизапальну дію; сприяють нейропроліферації та реміелінізації. Крім того, препарати, що містять тетрагідроканабінол і канабідіол, на експериментальних моделях продемонстрували ефективність при генералізованих нападах, парціальних нападах з вторинною генералізацією, скроневій епілепсії. Поодинокі клінічні дослідження канабідіолу не дозволяють зробити однозначних висновків про користь його застосування при епілепсії, однак при деяких формах епілепсії препарати канабідіолу демонструють високу ефективність.

Так, при опитуванні 117 батьків дітей з епілепсією, включаючи 53 з синдромом Ленnox-Гасто і інфантільними спазмами, 86% батьків зазначили зменшення частоти нападів, а 14% – повну відсутність нападів на тлі застосування препаратів канабідіолу. У 53% дітей відмічалось покращення сну, у 71% – уваги, 63% – настрою. Середня тривалість спостереження становила 6,8 міс (S.A. Hussan et al., 2015).

Описано випадок успішного використання канабідіолу у пацієнтки з синдромом Драве, у якої на тлі раніше застосованої терапії виникло до 50 нападів

на добу. Після лікування канабінoidами частота нападів знизилася до 2-3 нічних нападів на місяць. Ефект зберігався протягом усього періоду спостереження (блізько 20 міс) на тлі відміні інших антиепілептичних препаратів.

В даний час FDA надала препарату *Epidolex* (канабідіол) «*orphan drug status*» для лікування пацієнтів з синдромом Леннокса-Гасто і синдромом Драве. З препаратом канабіс у клінічній практиці різних країн дозволені до застосування спрій *Nabiximols* (містить Δ9-THC і CBD), мікстура *Sativex* (містить Δ9-THC і CBD в рівних частинах), *Nabilone* і *Dronabinol* (синтетичні деривати Δ9-THC).

Таким чином, результат впливу канабінoidів при епілепсії неоднозначний, проте їх застосування в лікуванні резистентних форм епілепсії є перспективним напрямком, що вимагає подальшого вивчення.



Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Тетяна Іванівна Негрич.

Пароксизмальні розлади при РС поділяють на сенсорні, моторні та їх поєднання. Частіше вони виникають в розгорнутий стадії РС, мають малу тривалість (як правило, не більше 2 хв) та велику частоту виникнення (до 100 на день), часто провокуються тригерними факторами: рух, стрес, сенсорні стимули, гіпервентиляція тощо.

Сенсорні пароксизмальні розлади при РС часто проявляються синдромом Лермітта. Цей синдром характеризується відчуттям проходження електричного струму при нахилі голови вперед, в сторони або виникає спонтанно. Він може спостерігатися і при шийній міелопатії, але в цьому випадку виникає лише при розгинанні шиї. У 5% хворих синдром Лермітта виникає вже в дебюті РС. Серед інших сенсорних розладів при РС можуть бути суд, болі (тригемінальна невралгія у 1-3% пацієнтів), парестезії.

Із моторних пароксизмальних розладів при РС часто зустрічається лицева міокімія – майже постійні довільні дрібні скорочення мімічних м'язів. Пацієнти можуть скаржитися на відчуття напруження у половині обличчя, спостерігається птоз, згладженість носогубної складки. За наявності перелічених симptomів обов'язково слід провести диференційну діагностику з гляльними пухлинами головного мозку.

Епілептичні напади виникають у 4-10% жінок з РС. Як правило, це болючі однобічні тонічні спазми руки, рідше ноги. Можуть спостерігатися короткачні моторні епізоди у вигляді дизартрії, акінезії, атаксії тулуба і кінцівок, окулярної атаксії, спазму конвергенції, міоклонії, дистонії, балізму, хореї, катаплексії, пароксизмального нетримання сечі та калу, порушення дихання та серцевої діяльності.

Поєднані пароксизмальні розлади при РС часто проявляються у вигляді симптому Утгоффа – погіршення наявного дефекту або поява нової симптоматики при підвищенні температури тіла. Також можуть виникати зорові, сенсомоторні розлади, дизартрія, дистонія.

Ризик епілепсії у хворих на РС в 3-6 разів вищий, ніж у осіб без цього захворювання. Пік появи епілепсії припадає на 4-7-й рік захворювання. Найвищий ризик епілепсії зафіксовано у пацієнтів

з РС у віці 30 років. У 10% випадків епілептичні напади є першим проявом РС. Клінічні дослідження вказують на те, що при РС можуть зустрічатись всі типи епілептичних нападів. У 2/3 випадків напади є фокальними з можливою вторинною генералізацією. Часто зустрічаються епілептичні напади, єдиним або провідним синдромом яких є афазія.

За даними літератури, для лікування симптоматичної епілепсії при РС можуть використовуватися більшість наявних протисудомних засобів. Проте існує група препаратів, зареєстрована для лікування РС, яка може в окремих випадках дещо знижувати судомний поріг, а отже, викликати або посилювати епізоди епілептичних нападів. До них належать 4-амінопіридин та баклофен, що використовуються для підтримувальної терапії РС. Подібний ефект можуть чинити бета-інтерферони, протиспастичний препарат далфаміпіридін, інтратекальний баклофен.

В останні роки була виявлена позитивна роль деяких протиепілептичних препаратів у хворих з РС. Зокрема, останні дослідження показали, що блокатори натрієвих каналів (ламотриджин та фенітоїн) потенційно можуть мати нейропротективний ефект за рахунок інгібування аксональної дегенерації, яка, в свою чергу, зумовлює порушення рухової функції у пацієнтів з РС.

Фенітоїн ефективний у лікуванні невріту зорового нерва при РС.



Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук Михайло Михайлович Орос детально розглянув провокаційні форми епілепсії.

На початку свого повідомлення доповідач навів цікавий факт – у 685 японських дітей виникли епілептичні напади після перегляду 38-ї серії мультиплікаційного серіалу про покемонів. З цього моменту інтерес до епілепсії, що провокується певними стимулами, суттєво зрос. Наразі існує досить багато термінів для визначення цієї форми епілепсії – рефлекторна, стимул-чутлива, провокаційна, стимул-сенситивна. На рефлекторну епілепсію припадає 3-5% від усіх її форм.

Із усіх рефлекторних форм епілепсії найбільш поширену є фотосенситивна (блізько 85% випадків). Така висока поширеність пояснюється досить сильним впливом світлових подразників на головний мозок. Фотогенна стимуляція навіть у здорової людини викликає низку неспецифічних реакцій (засвоєння ритму та поява резонансної активності на ЕЕГ, синхронні з фотостимулами потиличні спайки тощо). В цілому епілептичні напади можуть викликатися впливом на будь-який з п'яти органів чуття, тобто світловими, чутливими, слуховими, нюховими, смаковими подразниками. Крім того, є особливі тригери нападів: читання, телебачення, ходьба, прийом їжі, сміх і навіть думки.

Для виявлення фотосенситивної епілепсії рекомендовано провести ЕЕГ з фотостимуляцією. Частота світлових стимулів, що провокують сенситивні напади, може варіювати в широкому діапазоні (від 2 до 50 Гц), однак найчастіше це частота 16 Гц. Можливі типи фотосенситивних нападів включають міоклонію повік. Це може бути короткотривала міоклонія повік (2-3 секунди), що часто сприймається як невроз нав'язливих рухів, та міоклонія повік з абсансом. Рідше зустрічаються абсансні напади, генералізовані то-ніко-клонічні напади, фокальні напади.

Близько 1/3 хворих із рефлекторною епілепсією мають спонтанні напади. Найчастіше рефлекторна епілепсія поєднується з ювенільною міоклонічною епілепсією, абсансною дитячою епілепсією, інколи з генералізованими нападами пробудження.

Інколи трапляються випадки самоіндукованих нападів, що викликаються будь-яким довільним подразником. Пацієнти відчувають потребу в нападах (позитивні емоції після перенесеного нападу, задоволення від спроби нападу або в результаті судомної активності, відчуття контролю над нападами тощо).

Головним принципом лікування рефлекторної епілепсії є уникнення провокуючих факторів. У випадку фотосенситивної епілепсії це обмеження часу перебування за комп'ютером або робота за рідкокристалічним монітором, використання поляризуючих окулярів, блакитних лінз.

У лікуванні рефлекторних форм епілепсії ефективні вальпроати (понад 77% ефективності), бензодіазепіни (особливо епізодичний прийом перед провокуючим фактором, наприклад, перед читанням чи прийомом їжі). Можна застосовувати ламотриджин, леветирацетам, топірамат, окскарбазепін. При неефективності монотерапії рекомендовано використовувати комбінації з двох препаратів, з яких перший має єдиний механізм дії, а інший поєднує в собі кілька механізмів впливу. Так досягається більший спектр дій з кращим контролем нападів і покращенням переносимості. Наприклад, ламотриджин з препаратом вальпроєвої кислоти або леветирацетам з препаратом вальпроєвої кислоти. У випадку призначення двох препаратів з подібним механізмом дії відбувається суміція побічних явищ.

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальністю «Дитяча психіатрія», керівник відділу психічних розладів в дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, доцент кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Ігор Анатолійович Марценковський розповів про афективні розлади при епілепсії.

Доповідач зазначив, що епілепсії досить часто супроводжуються психічними розладами.

Доведено, що повторювані епілептичні напади безпосередньо призводять до зростання ризику розвитку психічних та поведінкових розладів. Зокрема, це депресія, тривожні розлади, дратівливість, дефіцит уваги, гіпоманіакальні стани, окреслені манії, дисфорії тощо. З іншого боку, психічний розлад підвищує вразливість мозку для розвитку епілепсії. Тобто, якщо ми діагностуємо психічний розлад, ймовірність виявлення епілепсії також зростає.

Низка фахівців розлади психіки та поведінки вважають ускладненнями або проявами епілепсії. Однак найпоширенішою є точка зору про наявність двосторонньої спрямованості причинно-наслідкових зв'язків між ними. Тобто і психічний розлад, і епілепсія взаємно обтяжують перебіг один одного. Можна також припустити, що зазначені порушення є різними проявами одного патологічного процесу, наприклад, порушеннями розвитку.

Відомо, що формування депресії найбільш характерне для пацієнтів з симптоматичною епілепсією, яка супроводжується частими нападами. Доповідач

зазначив, що ці депресії часто є резистентними до лікування антидепресантами.

Необхідно пам'ятати, що поєднання епілепсії та депресії обумовлює певні особливості терапевтичної реакції таких пацієнтів на протиепілептичні препарати (ПЕП) та антидепресанти. Наприклад, пригнічення ПЕП епілептичної активності з епілептогенного вогнища може привести до появи або посилення депресії. До ПЕП, що можуть викликати депресію, відносять фенобарбітал, вігабатрин, зонізамід, топірамат, тіагабін, клоназепам. Досить часто спостерігаються зміни настрою у дітей при скроневих епілепсіях під час прийому навіть невисоких доз зазначених препаратів. Описано випадки розвитку симптомів депресії, гіпоманіакальної гнівливості та ворожості, а також руйнівну поведінку на тлі прийому леветирацетаму.

Вплив на перебіг епілепсії чинять також і антидепресанти, що пов'язано з їх здатністю знижувати судомний поріг. Так, трициклічний антидепресант іміпрамін та інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну венлафаксин пригнічують абсанси та міоклонії, але характеризуються найвищим серед антидепресантів ризиком збільшення частоти первинно- і вторинногенералізованих парціальних нападів (G.H. Fromm et al., 1978). M. Mula i співавт. (2004) вважають, що практично всі антидепресанти сприяють зростанню частоти епілептичних нападів. При цьому ризик посилення епілептичних нападів є найвищим при застосуванні бупропіону, середнім – трициклічних антидепресантів (ТЦА), низьким – селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Однак препарати останніх двох груп мають високий рівень зв'язування з білками крові, активно впливають на цитохроми печінки та змінюють структуру нічного сну, що утруднює контроль депресії.

Певні переваги у таких пацієнтів забезпечує антидепресант міртазапін. Цей препарат не знижує судомний поріг, має нижчий порівняно з ТЦА та СІЗЗС рівень зв'язування з білками крові, не впливає на цитохроми печінки, що метаболізують антидепресанти, не змінює структури нічного сну.

Ще однією досить серйозною проблемою є взаємоз'язок між тривогою та епілептичними нападами. Тривога при епілепсії може передувати нападам (посилатися у дні нападів, тобто мати певне прогностичне значення), бути в структурі нападу (симптоми побоювання, занепокоєння або відчуття страху можуть входити в структуру простих парціальних нападів (частіше скроневих) і комплексних парціальних нападів, що супроводжуються мовними автоматизмами) та мати місце поміж нападами (прояви тривожно-фобічних розладів не кореляють з частотою і тяжкістю епілептичних нападів, але кореляють з порушеннями настрою). У випадку тривоги доцільно призначати солі вальпроєвої кислоти. Препарати цього класу ефективно знижують рівень тривоги у пацієнтів з біполярним розладом, руйнівними формами поведінки. Важливо, що вальпроати здатні знижувати частоту епілептичних нападів. У відкритому проспективному наглядовому дослідженні було продемонстровано, що застосування солі вальпроєвої кислоти при стартовій монотерапії фокальних епілепсій забезпечує високий рівень досягнення ремісії, особливо у дітей (84%), при високих показниках утримання на терапії (92%). Автори дослідження рекомендують солі вальпроєвої кислоти в якості препаратів першої лінії при фокальних епілепсіях (J. Jedrzejczak et al., 2008).

Підготував В'ячеслав Килимчук

3v

Карбамазепін у лікуванні епілепсії

Карбамазепін – протиепілептичний лікарський засіб, що належить до групи похідних карбоксаміду. У клінічній практиці переважно використовується в якості протисудомного препарату при великих тоніко-клонічних епілептичних нападах і при фокальній епілепсії. Також у помірному ступені він має нормотимічну дію.

Фармакологічні властивості

Карбамазепін відкритий у 1953 році хіміком Вальтером Шиндлером (Швейцарія), який отримав патент на синтез цього препарату. З 1965 року карбамазепін використовується як протисудомний засіб у Великій Британії, з 1974 року – у США.

Механізм дії карбамазепіну подібний до протиепілептичних препаратів групи похідних гідантойну (діфенілгідантойн, фенітоїн). За своєю структурою карбамазепін близький до трицикличічних антидепресантів (має структурну подібність із іміпраміном). У готових лікарських формах карбамазепін може бути представлений у вигляді дигідрату.

Після орального застосування карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча й відносно повільно. Після однократного прийому максимальна концентрація препарату в плазмі досягається через 12 годин [1].

Прийом їжі істотно не впливає на швидкість і ступінь всмоктування карбамазепіну. Рівноважні концентрації препарату в плазмі крові досягаються в межах 1-2 тижнів, що залежить від індивідуальних особливостей метаболізму (аутоіндукція ферментних систем печінки карбамазепіном, гетероіндукція іншими лікарськими засобами, які застосовуються одночасно), а також від стану хворого, дози й тривалості лікування. Спостерігаються істотні міжіндивідуальні розходження значень рівноважних концентрацій у терапевтичному діапазоні: у більшості хворих ці значення коливаються від 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрація карбамазепін-10, 11-епоксиду (фармакологічно активного метаболіту) становить приблизно 30% від концентрації карбамазепіну. Зв'язування карбамазепіну з білками плазми крові досягає 70-80%. Концентрація незміненого карбамазепіну в спинномозковій рідині й слині пропорційна долі активної речовини, не пов'язаної з білками (20-30%).

Карбамазепін проникає в грудне молоко (25-60% від рівня карбамазепіну в плазмі крові) і через плацентарний бар'єр. Обсяг розподілу становить 0,8-1,9 л/кг. Карбамазепін метаболізується в печінці, переважно епоксидним шляхом, з утворенням декількох метаболітів.

Після однократного прийому препарату період напіввиведення незміненого карбамазепіну ($T_{1/2}$) становить у середньому приблизно 36 г (від 25 до 65 г), а після повторного прийому – у середньому 16-24 г (внаслідок аутоіндукції ферментів метаболізму) залежно від тривалості лікування.

У дітей через більш швидку елімінацію карбамазепіну може знадобитися застосування більш високих доз препарату з розрахунку на кг маси тіла порівняно з дорослими. Немає даних, які свідчили б про те, що фармакокінетика

карбамазепіну змінюється у пацієнтів літнього віку (порівняно з особами молодого віку).

Дані про фармакокінетику карбамазепіну у пацієнтів з порушеннями функції нирок або печінки на сьогодні відсутні.

Доказова база ефективності

Дослідження, присвячені порівняльній ефективності застосування карбамазепіну й інших протиепілептичних препаратів при різних типах епілептичних нападів, наведено нижче у їх хронологічному порядку.

За даними мультицентрового подвійного сліпого дослідження (D.B. Smith et al., 1987), при порівнянні ефективності лікування фенітоїном, примідоном, фенобарбіталом і карбамазепіном з кількістю хворих – 622, тривалістю лікування – 18 місяців було виявлено значно більшу клінічну ефективність карбамазепіну щодо досягнення контролю над парціальними нападами – 65% у хворих, що приймали карбамазепін, 34% у пацієнтів, що приймали фенітоїн, 33% у хворих, що приймали фенобарбітал й 26% у пацієнтів, що приймали примідон (рис.) [2].

У відкритому рандомізованому клінічному дослідженні 2005 року порівнювалась ефективність ламотриджину й карбамазепіну під час 24-тижневої монотерапії серед пацієнтів у віці 12 років і старше із упереді діагностованими парціальними епілептичними нападами (B.J. Steinhoff et al., 2005) [1]. Рівень відсутності нападів у 88 пацієнтів, що приймали ламотриджин, дорівнював такому у 88 пацієнтів, що приймали карбамазепін.

У наступному масштабному відкритому рандомізованому клінічному дослідженні, проведенному в 2007 році, порівнювалась ефективність карбамазепіну, габапентину, ламотриджину, окскарбазепіну й топірамату серед 1721 пацієнта з парціальними нападами (A.G. Marson et al., 2007) [4]. Ламотриджин виявився більш ефективним, ніж карбамазепін, габапентин і топірамат, стосовно часу до закінчення терапевтичної дії (time to treatment failure, TTF). У той же час карбамазепін був ефективнішим за габапентин щодо 12-місячної ремісії. Аналіз популяції «всіх пацієнтів, які виконали вимоги протоколу» через 2 й 4 роки показав не меншу ефективність ламотриджину порівняно з карбамазепіном серед частини пацієнтів, які досягли 12-місячної ремісії.

У роботу, присвячену оцінці трьох досліджень щодо порівняльної ефективності карбамазепіну й окскарбазепіну при парціальних судомах, було включено 723 участника (M.W. Koch et al., 2009) [5]. У той же час тільки в одному дослідженні використовувалась адекватна оцінка ефективності результатів лікування. Таким чином, результати, що належать до ефективності, базуються на одному дослідженні, у той

час як результати, що мають відношення до побічних ефектів, – на всіх трьох дослідженнях.

Автори роботи не виявили ніяких розходжень за часом припинення лікування між двома препаратами (відношення ризику – ВР – окскарбазепіну порівняно з карбамазепіном: 1,04, 95% довірчий інтервал – ДІ – від 0,78 до 1,39). Подальший аналіз не показав істотної різниці у відмові від лікування через неприйнятні побічні ефекти (ВР для окскарбазепіну порівняно з карбамазепіном: 0,85, 95% ДІ від 0,59 до 1,24) і припинення лікування через недостатній контроль над нападами (ВР для окскарбазепіну порівняно з карбамазепіном: 1,33, 95% ДІ 0,82 до 2,15). Окскарбазепін і карбамазепін виявилися однаково ефективними й добре переносяться хворими, хоча ДІ оцінок були широкими. У значно меншої кількості пацієнтів, що приймали карбамазепін, було відмічено нудоту та/або блювання (відношення шансів для окскарбазепіну порівняно з карбамазепіном: 3,15, 95% ДІ від 1,39 до 7,14).

Baulac i співавт. (2012) провели порівняльне дослідження I класу ефективності зонісаміду з карбамазепіном пролонгованого вивільнення у 583 дорослих із вперше діагностованою нелікованою парціальною епілепсією. Після початку лікування (зонісамід – 100 мг/добу, карбамазепін – 200 мг/добу) і підвищення дози (до 300 й 600 мг/добу відповідно) протягом 26-78 тижнів хворі приймали препарати в «гнучких» дозах залежно від терапевтичної відповіді й переносимості. Ефективність лікування оцінювали за кількістю пацієнтів, що досягли ремісії (повне припинення нападів) через 26 тижнів від початку терапії. Випробування завершили 57,1% хворих, рандомізованих у групу зонісаміду, і 63,8% пацієнтів із групи карбамазепіну. Відповідно до первинного аналізу відсутність нападів через 26 тижнів відмічено у 79,4% хворих, що приймали зонісамід, а також у 83,7% пацієнтів, що приймали карбамазепін.

У порівняльному дослідженні фенітоїну й карбамазепіну індивідуальні дані 595 учасників з 1192 проаналізовано у чотирьох з 12 досліджень (тобто 50% від потенційних даних) [6]. Для ремісії відносний ризик >1 вказував на перевагу фенітоїну, а для першого нападу й скасування відносний ризик >1 вказував на перевагу карбамазепіну. Методологічна якість чотирьох досліджень з оцінки індивідуальних даних пацієнтів загалом була доброю, а автори оцінили ризик помилки в цілому як низький. Основні результати: час до скасування лікування – 1,04 (95% ДІ від 0,78 до 1,39); час 12-місячної ремісії – 1,01 (95% ДІ від 0,78 до 1,31); час 6-місячної ремісії – 1,11 (95% ДІ від 0,81 до 1,37); час до першого нападу – 0,85 (95% ДІ від 0,70 до 1,04). Результати не показали статистично значущої різниці між препаратами. Було виявлено низку доказів переваг фенітоїну в пацієнтів з генералізованими судомами для часу скасування призначеної лікування: загальне відношення шансів – 0,42 (95% ДІ від 0,18 до 0,96), а також статистично значущий взаємозв'язок між ефектом лікування й типом епілепсії (парціальні порівняно з генералізованими) для досягнення цього результату ($p=0,02$), однак некоректна класифікація типів судом у 48 пацієнтів (32 хворих з генералізованою епілепсією), можливо, змінила результати цього огляду.

Незважаючи на побоювання із приводу побічних ефектів, що призводять до вилучення фенітоїну з першої лінії терапії в США і Європі, автори не виявили ніяких доказів того, що фенітоїн пов'язаний з більш серйозними побічними ефектами, ніж карбамазепін. За даними чотирьох досліджень, проведених у США і Європі, з 290 пацієнтів, рандомізованих для прийому карбамазепіну, через побічні



Ю.І. Горанський

ефекти дос троково вийшли з дослідження 26 учасників (9%) порівняно з 12 з 299 (4%) в групах фенітоїну (відносний ризик – 1,42, 95% ДІ від 1,13 до 1,80, $p=0,014$). Автори оцінили якість доказів як низьку – помірно відповідно до критеріїв GRADE через неточності й потенційно некоректну класифікацію типу нападів. Таким чином, автори не знайшли доказів того, що існує статистично значуща різниця в ефективності між карбамазепіном і фенітоїном. Також не було знайдено доказів того, що фенітоїн більшою мірою пов'язаний із серйозними побічними ефектами, ніж карбамазепін. Існує низка доказів того, що учасники з генералізованими нападами можуть бути менш чутливими до припинення прийому фенітоїну, ніж карбамазепіну, але неправильна класифікація типу нападів може вплинути на результати цього огляду. Автори закликають бути обережними при інтерпретації результатів іншого огляду, а також не рекомендують використовувати результати тільки одного іншого огляду при виборі між карбамазепіном і фенітоїном.

У порівняльному аналізі ефективності вігабатрину й карбамазепіну в 5 дослідженнях у цілому взяли участь 734 пацієнта, які відповідали критеріям включення [7]. Тільки одне дослідження було оцінено авторами як дослідження достатньою якості, чотири інші – як низької якості. Проте було непросто виконати аналіз шляхом витягу агрегованих даних і синтезувати результати, як планувалося спочатку, здебільшого через те, що не у всіх дослідженнях повідомлялося про ті ж самі наслідки кінцеві точки, які були обрані для огляду. Не було відмічено ніяких істотних розходжень для карбамазепіну й вігабатрину відносно часу до скасування й часу досягнення 6-місячної ремісії після стабілізації дози після рандомізації, але результати дійсно показують недолік для вігабатрину відносно часу до першого нападу після рандомізації. Порівняно з карбамазепіном із вігабатрином була пов'язана більша кількість випадків збільшення ваги й менша кількість випадків шкірного висипу і сонливості. Не було виявлено ніяких розходжень у дефектах полів зору й порушення зору. У результаті автори зробили висновок про недостатню кількість даних для визначення балансу ризик-користь у відношенні вігабатрину й карбамазепіну для монотерапії епілепсії. З огляду на високу поширеність зорових порушень (Maguire, 2010), монотерапію вігабатрином варто призначати з обережністю при епілепсії й не слід розглядати його як засіб першого вибору. За наявності такої потреби стан поля зору варто оцінювати частіше. Майбутні дослідження повинні бути спрямовані на дослідження причин дефекту поля зору й вивчення потенційних стратегій профілактики. Крім того, у майбутніх дослідженнях з монотерапії епілепсії варто повідомляти про результати відповідно до рекомендацій Міжнародної ліги боротьби з епілепсією (ILAE), а також необхідно покращити методологічну якість досліджень.

В оновленому дослідженні з порівняння ефекту карбамазепіну й фенобарбітону у дітей і дорослих з парціальними судомами або генералізованими тоніко-клонічними судомами, опублікованому в 2015 році, були отримані наступні дані [2]. Автори оцінили індивідуальні дані учасників огляду. Основними результатами був час до скасування лікування,

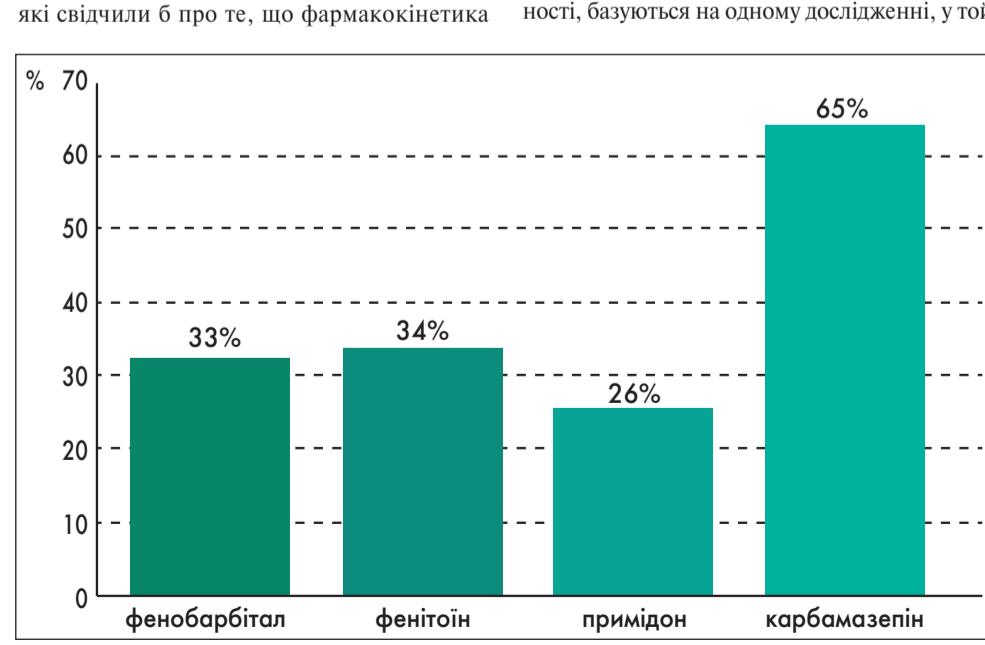


Рис. Порівняльна ефективність карбамазепіну (D.B. Smith et al.)

час 12-місячної ремісії й час 6-місячної ремісії, а також час до першого нападу після рандомізації. Індивідуальні дані окремих учасників були доступні для 836 учасників з 1455 в 6 з 13 досліджень, що становило 57% потенційних даних. За результатами ремісії ВР >1 вказувало на перевагу фенобарбітуну, а для першого нападу й скасування лікування – на перевагу карбамазепіну.

Основними результатами були: ВР 1,50 відносно часу до скасування лікування (95% ДІ від 1,15 до 1,95, $p=0,003$); ВР 0,93 для часу 12-місячної ремісії (95% ДІ від 0,72 до 1,20, $p=0,57$); ВР 0,99 для часу 6-місячної ремісії (95% ДІ від 0,80 до 1,23, $p=0,95$); ВР 0,87 для часу до першого нападу (95% ДІ від 0,72 до 1,06, $p=0,18$). Результати показували перевагу карбамазепіну відносно часу до припинення лікування й відсутність статистично значущих доказів різниці між препаратами для інших результатів. Автори знайшли свідчення статистично значущої взаємодії між ефектом лікування й типом нападів відносно часу

до першого рецидиву (тест хі-квадрат для підгруп $p=0,03$), де фенобарбітон був більш ефективним відносно парціальних нападів (ВР 0,76, 95% ДІ від 0,60 до 0,96, $p=0,02$), а карбамазепін був ефективним щодо генералізованих судом (ВР 1,23, 95% ДІ від 0,88 до 1,77, $p=0,27$). Проте методологічна якість включених досліджень була неоднорідною.

K. Thompson і співавт. (2015) проаналізували результати застосування фармакологічних препаратів для запобігання посттравматичної епілепсії, зокрема, вивчала ефективність застосування карбамазепіну [9]. Цей огляд включав 10 рандомізованих контролюваних досліджень (заявлених в 12 статтях) з 2326 учасниками. Було виявлено, що лікування протиепілептичними препаратами (фенітоїн або карбамазепін) знижує ризик розвитку судом у гострому періоді порівняно з плацебо або стандартним лікуванням (0,42 ВР, 95% ДІ від 0,23 до 0,73, дуже низька якість доказів). Не було знайдено ніяких доказів різниці в ризику виникнення нападів у віддаленому періоді між протиепілептичними

препаратами й плацебо або стандартною терапією (ВР 0,91, 95% ДІ від 0,57 до 1,46, дуже низька якість доказів). Також не було виявлено ніяких доказів істотної різниці щодо показника смертності від всіх причин між протиепілептичними препаратами й плацебо або стандартною терапією (ВР 1,08, 95% ДІ від 0,79 до 1,46, дуже низька якість доказів).

Встановлено, що карбамазепін неефективний при лікуванні абсансів (petit mal) або міоклонічних й акінетичних нападів [3, 4].

Профіль безпеки

Необхідність багаторічного й постійного прийому карбамазепіну при епілепсії потребує обов'язкового обліку можливих побічних дій терапії.

Ймовірність розвитку гіперчутливості до карбамазепіну становить 1,0-4,0 на 10 тис. випадків застосування препарату [5]. Пациєнтам з ідіосинкрезичною реакцією на карбамазепін протипоказане застосування етосуксиміду, окскарбазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну,

зонісаміду у зв'язку з наявністю перехресної чутливості [6].

Точні дані щодо розвитку гепатотоксичності при прийомі карбамазепіну невідомі, вона описується як рідкісна. Однак до 1980-х рр. було описано 20 випадків гепатотоксичності (при цьому летальність становила 25%, описано два летальні випадки у дітей) [7]. У розвитку гепатотоксичності при прийомі карбамазепіну, на думку M.P. Kalapos (2002), відіграє роль порушення метаболізму глутатіону [16].

Тяжкі гематологічні реакції зустрічаються здебільшого при комбінованій терапії, а також у літніх хворих. Скороминуче або стійке зниження кількості тромбоцитів чи лейкоцитів під час застосування карбамазепіну відмічається з різною частотою. Тромбоцитопенія (число тромбоцитів <150 тис.) виникає у 2,9% пацієнтів [15]. Однак у більшості випадків ці побічні явища минуці й зазвичай не є провісниками початку апластичної анемії або агранулоцитозу. Проте перед початком лікування, а також періодично в процесі терапії варто проводити клінічні аналізи крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів й, можливо, ретикулоцитів, а також визначати рівень заліза в сироватці крові.

Із застосуванням карбамазепіну пов'язують розвиток агранулоцитозу й апластичної анемії. Однак у зв'язку з тим, що такі стани виникають дуже рідко, важко оцінити значущість ризику. Відомо, що сумарний ризик розвитку агранулоцитозу в загальній популяції, що не одержувала лікування карбамазепіном, досягав 4,7 випадка на 1 млн населення на рік, а апластичної анемії – 2 випадки на 1 млн населення на рік. Апластична анемія зустрічається із частотою 1:50000 пацієнтів [14]. Деякі автори висловлюють сумніви щодо того, що періодичні аналізи крові дозволяють уникнути цього ускладнення. Однак в інструкції з застосування препарату рекомендуються проводити спостереження за результатами аналізу крові перед початком застосування й кожні 6-8 тижнів протягом першого півроку лікування.

Карбамазепін може спровокувати розвиток реакції гіперчутливості, включаючи множинні реакції гіперчутливості, з локалізацією в шкірі, печінці, кровотворних органах і лімфатичній системі або інших органах, у сукупності або окремо, у межах системної реакції. З появою ознак і симптомів, що вказують на гіперчутливість, прийом препарату варто негайно припинити.

Ідіосинкрезія виникає, як правило, у перші тижні лікування. Передбачити й запобігти розвитку ідіосинкрезичних реакцій, на жаль, неможливо. Як правило, такі пацієнти госпіталізуються, обстежуються, отримують гормональну й іншу терапію залежно від конкретної клінічної ситуації. Після відміни карбамазепіну необхідно обов'язково ввести інший протиепілептичний препарат з урахуванням можливої перехресної чутливості.

До зворотних побічних ефектів, що не залежать від дози препарату, необхідно віднести здатність карбамазепіну аgravірувати деякі епілептичні напади. Наприклад, відома здатність карбамазепіну збільшувати кількість абсансів й іноді викликати розвиток абсансного статусу [8]. До них також належить агравація міоклонічних нападів і можливість розвитку міоклонічного статусу, тому карбамазепін протипоказаний при дитячій та юнацькій абсансній епілепсії та юнацькій міоклонічній епілепсії [15, 18].

Вважається, що карбамазепін потрібно з обережністю призначати або не призначати взагалі при добреякінській фокальній епілепсії із центротемпоральними спайками, тому що він може сприяти атипичній еволюції роландичної епілепсії [18].

Підвищення ризику суїцидальності (суїциdalні ідеї й поведінка) спостерігалося при огляді аналізів повідомлень в плацебо-контрольованих дослідженнях 11 антиконвульсантів, що включали й карбамазепін у пацієнтів з епілепсією, психіатричними захворюваннями (біополярний розлад, депресія, тривога) і іншими станами (мігрень, нейропатичний біль). Ризик суїциду у пацієнтів, що одержували антиконвульсанті (0,43%), був у два рази

Продовження на стор. 64.

Таблиця 1. Взаємодія карбамазепіну з лікарськими препаратами [24, 25]

Взаємодіючі препарати (групи)	Ефекти взаємодії
Антиагреганти (тиколідин)	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвищується ризик побічних ефектів
Антибіотики з групи макролідів (J01FA) (ерітроміцин, кларітроміцин, тролеандоміцин, джозаміцин)	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвищується ризик побічних ефектів
Антибіотики з групи тетрациклінів (доксициклін, тетрапциклін)	Знижується ефективність антибіотиків цієї групи
Антигістамінні препарати (лоратадин, терфенадин)	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвищується ризик побічних ефектів
Антидепресанти (дезіпрамін, флуоксетин, флуоксамін, нефазодон, пароксетин, тразодон, вілоксазін)	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвищується ризик побічних ефектів
Антитромботичні засоби (B01A)	Знижується ефективність антитромботичних засобів (прискорюється їхній метаболізм)
Ацетазоламід	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвищується ризик побічних ефектів. Зростає ризик порушення остеогенезу
Бензодіазепіни (N05BA)	Підсилюються ефекти карбамазепіну
Біотин (вітамін H)	Значне зниження усмоктування біотину. При тривалому застосуванні карбамазепіну ймовірний клінічно значущий дефіцит біотину (прояви гіповітамінозу H)
Блокатори повільних кальцієвих каналів (C08) (верапаміл, ділтіазем, нікардіпін тощо)	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвищується ризик побічних ефектів
Вігабатрин	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвишується ризик побічних ефектів
Глюкокортикоїди (H02AB) (кортизон, гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон тощо)	Знижується ефективність глюкокортикоїдів
Гормональні контрацептиви (G03A)	Знижується ефективність контрацепції
Даназол	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвишується ризик побічних ефектів
Десмопресин	Посилення ефектів десмопресину
Дигоксин й інші серцеві глікозиди (C01A)	Зниження ефективності глікозидів (прискорення метаболізму)
Інші протиепілептичні препарати (N03)	Взаємне зниження ефективності
Ізоніазид	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну, підсилюється його дія й підвищується ризик побічних ефектів. Зростає ризик ураження печінки
Інгібтори МАО (N06AF, N06AG, C02KC)	Виникає небезпечна гіперстимуляція ЦНС
Інгібтори мікросомальних ферментів CYP 2C19, 3A4	Гальмування метаболізму карбамазепіну, посилення ефектів і підвищення ризику побічних ефектів
Індуктори мікросомальних ферментів CYP 2C19, 3A4	Прискорюється метаболізм карбамазепіну, знижується його ефективність
Ітраконазол	Знижується ефективність ітраконазолу
Міорелаксанти (оксибутинін, дантролен)	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвишується ризик побічних ефектів
Оланzapін	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвишується ризик побічних ефектів
Омепразол	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвишується ризик побічних ефектів
Противірусні препарати (ритонавір)	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвишується ризик побічних ефектів
Протигрибкові препарати – азолі (ітраконазол, кетоконазол, флюконазол, воріконазол)	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвишується ризик побічних ефектів
Клоназепам	Знижується ефективність клоназепаму
Мебендазол	Знижується ефективність мебендазолу
Неселективні інгібтори зворотного захопленняmonoамінів (N06AA)	Виникає небезпечна гіперстимуляція ЦНС, сплутаність свідомості. Можливий психоз
Нізатидин	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвишується ризик побічних ефектів
Нестероїдні протизапальні препарати (декстропропоксіфен, ібупрофен)	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвишується ризик побічних ефектів
Пімозид	Підсилюється пригнічення ЦНС. Знижується судорожний поріг
Примідон	Знижується ефективність примідона
Сертралін	Підсилюється гальмівна дія на ЦНС
Стиріпентол	Збільшується сироваткова концентрація карбамазепіну за рахунок гальмування його метаболізму, підсилюється його дія й підвишується ризик побічних ефектів
Фелbamат	Збільшення ризику побічних ефектів, зниження протиепілептичної ефективності
Фенобарбітал	Зниження протиепілептичної еф

Ю.І. Горанський, д.мед.н., професор, В.М. Герцев, Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Карбамазепін у лікуванні епілепсії

Продовження. Початок на стор. 62.

вищим, ніж у пацієнтів, що приймали плацебо (0,24%) [17, 18, 19, 20, 21]. Підвищений ризик сущіду спостерігався через тиждень після початку прийому антиконвульсантів і зберігався 24 тижні [18, 19, 20, 21, 22]. Ризик був більш значним у пацієнтів з епілепсією, ніж у пацієнтів з іншими захворюваннями. Автори дослідження звертають увагу на необхідність уважно стежити за всіма хворими, що починають або отримують протисудомну терапію, звертаючи увагу на зміни в поведінці, які можуть вказувати на виникнення або загострення суїцидальних думок або поведінки [18, 19, 20, 21, 22]. Занепокоєння, ворожість, гіпоманія й манії можуть бути попередниками виникаючої суїцидальноті [18]. Необхідне балансування ризику суїцидальноті з ризиком від відсутності лікування хвороби [18, 21]. Епілепсія й інші хвороби, при яких призначають анти-епілептичні препарати, самі по собі пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальноті [21, 22]. Таким чином, якщо думки про самогубство або суїцидальна поведінка виникають під час протисудомної терапії, це може бути пов'язане із самою хворобою [21, 22].

Психічні розлади під час прийому карбамазепіну також включають галюцинації (зорові або слухові), депресію, втрату апетиту, занепокоєння, агресивну поведінку, ажитацію, сплютаність свідомості, активацію психозу.

З боку нервової системи відомі наступні побічні реакції: запаморочення, атаксія, седативний ефект, сонливість, загальна слабкість, головний біль, диплопія, порушення акомодації зору (наприклад, помутніння зору), аномальні мимовільні рухи (наприклад, трепор, трепор, що пурхає, дистонія, тик), ністагм, орофаціальна дискінезія, порушення руху очей, розлади мови (наприклад, дизартрія або нерозбірлива мова), погіршення пам'яті, хореоатетоїдні розлади, периферична невропатія, парестезії, м'язова слабкість і симптоми парезу, порушення смакових відчуттів, злюкісний нейролептичний синдром.

Карбамазепін істотно взаємодіє з іншими лікарськими засобами [22]. Також цей препарат активує ферменти печінки, прискорюючи свій власний метаболізм і метаболізм інших лікарських засобів. У результаті цього концентрація в крові протиепілептичних препаратів, що застосовуються разом з карбамазепіном, істотно знижується.

Крім анти-епілептичних препаратів карбамазепін знижує концентрацію в крові оральних контрацептивів, теофіліну, антикоагулянтів і бета-блокаторів [22].

Антибіотики з групи макролідів (ерітроміцин) зменшують розпад карбамазепіну й можуть призводити до підвищення його концентрації й розвитку побічних ефектів. Карбамазепін не можна поєднувати з інгібіторами МАО; можлива додаткова кардіотоксичність при застосуванні карбамазепіну, бета-блокаторів і блокаторів кальціевих каналів. Взаємодія карбамазепіну з іншими препаратами й продуктами харчування наведена в таблицях 1, 2.

Карбамазепін має відносно низький тератогенний потенціал, на що вказують результати Реєстру епілепсії й вагітності Великої Британії [26]. Середня частота макроаномалій у немовлят від 900 жінок, що отримували карбамазепін, становила 2,2%. Тератогенний ефект карбамазепіну в експериментальних дослідженнях підсилювався при застосуванні високих добових доз, тобто мав дозозалежний характер. Вона

значно зростала (до 6,6%) при застосуванні карбамазепіну під час вагітності в комбінації з іншими протиепілептичними засобами. Частота макроаномалій залежно від добових доз карбамазепіну наведена в таблиці 3.

До дозозалежних побічних ефектів відносять і нейротоксичну дію карбамазепіну. До них належить сонливість, атаксія, диплопія, запаморочення, дискінезія, трепор. Денна сонливість у перший місяць терапії може спостерігатися у 42% пацієнтів, що приймають карбамазепін [27]. Високі дози карбамазепіну при застосуванні у добровольців викликали порушення концентрації уваги, зниження швидкості реакції і суб'єктивне відчуття седації [27]. Оскільки карбамазепін пригнічує психомоторні реакції, в період лікування протипоказане керування небезпечними механізмами (водіння) і робота на висоті.

Встановлено, що розвиток диплопії є чітким клінічним симптомом досягнення максимально стерпної дози препарату. Цей ефект обумовлений підвищеннем концентрації проміжного метаболіту карбамазепіну, тому концентрація карбамазепіну в крові при виникненні диплопії може бути невисокою.

До дозозалежних гематологічних побічних ефектів при прийомі карбамазепіну відносять також лейкопенію. Оборотна й негруба лейкопенія може спостерігатися у 10,4% пацієнтів у перші місяці прийому карбамазепіну [15]. Скасування препарату рекомендується в тому випадку, якщо лейкопенія супроводжується інфекціями або кількість лейкоцитів падає менше 2000.

З боку серцево-судинної системи прийом карбамазепіну може ускладнитися розвитком серцевих аритмій й атриовентрикулярної блокади [28]. До групи ризику належать пацієнти, у яких уже є серцева патологія (наприклад, пацієнти з туберозним склерозом і рабдоміомами серця). Деякі дослідники вважають, що кардіотоксичність карбамазепіну може мати зв'язок із синдромом раптової смерті при епілепсії [29]. У той же час поки що недостатньо даних для того, щоб вірогідно зв'язати будь-який анти-епілептичний препарат з розвитком синдрому раптової смерті. Однак кардіотоксичні ефекти карбамазепіну можуть бути й загрозливими для життя.

З боку кістково-суглобової системи можливий розвиток остеопорозу, особливо в групах високого ризику. До групи високого ризику належать пацієнти, не здатні до самостійного пересування, з великою тривалістю терапії, що отримують комбіновану терапію й супутнію терапію стероїдами. S.V. Kothare і співавт. рекомендують проводити денситометрію перед стартом лікування, а потім у групі низького ризику повторювати її 1 раз на рік, при високому ризику – 1 раз на 6 міс [12]. При виявленні остеопорозу необхідно проводити його лікування.

Карбамазепін відноситься до препаратів, здатних збільшувати вагу пацієнта й викликати розвиток гіпонатріемії [30, 31]. Гіпонатріемія розвивається приблизно у 5% пацієнтів, що приймають карбамазепін.

Серйозні дерматологічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД) або синдром Лайелла, при застосуванні карбамазепіну виникають дуже рідко. Пацієнтам із серйозними дерматологічними реакціями може знадобитися госпіталізація, оскільки ці стани можуть загрожувати життю й мати летальний характер. Більшість випадків розвитку

Таблиця 3. Частота макроаномалій у немовлят залежно від добових доз карбамазепіну, що застосовувався матір'ю під час вагітності [27]

Препарат	Максимальна добова доза, мг	Кількість вагітних на цій дозі	Кількість дітей з макроаномаліями	Частота макроаномалій, %
Карбамазепін	<400	401	7	1,7
	400-1000	385	10	2,6
	>1000	92	3	3,3

ССД або синдрому Лайелла спостерігаються протягом перших декількох місяців лікування карбамазепіном. Ретроспективні дослідження в пацієнтів китайської етнічної групи Хан продемонстрували виражену кореляцію між шкірними реакціями ССД або синдромом Лайелла, пов'язаними з карбамазепіном, і наявністю в цих пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA), алелю (HLA)-B*1502. Більша частота повідомлень про розвиток ССД (скоро рідко, ніж дуже рідко) характерна для деяких країн Азії (наприклад, Тайвань, Малайзія й Філіппіни), де серед населення превалює алель (HLA)-B*1502.

Можливим також є розвиток скроминучих і таких, що не загрожують здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад, ізольованої макулярної або макулопапульозної екзантеми. Зазвичай ці реакції проходять протягом декількох днів або тижнів навіть при продовженні лікування або після зниження дози препарату. Оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відрізнити від легких скроминучих реакцій, пацієнт у цей час повинен перебувати під ретельним лікарським спостереженням, щоб негайно припинити прийом препарату, якщо із продовженням його застосування реакція погіршиться.

Висип при прийомі карбамазепіну рідко загрожує життю пацієнтів, однак його виникнення є приводом для відміни препарату. Важається, що ймовірність розвитку висипу в дорослого пацієнта, що приймає карбамазепін, становить 10% [15]. Частота висипу у хворого в віці від 0 до 6 років – 5%, у віці 7 років і більше – 15,4% [14]. У 25% пацієнтів, у яких розвивається висип при прийомі карбамазепіну, може виникати подібна реакція й при прийомі оксикарбазепіну за рахунок існування перехресної чутливості.

Дозозалежні побічні реакції звичайно проходять протягом декількох днів як спонтанно, так і після тимчасового зниження дози карбамазепіну. Розвиток побічних реакцій з боку ЦНС може бути наслідком відносного передозування препарату або значних коливань концентрації активної речовини в плазмі крові. У таких випадках рекомендується контролювати рівень активної речовини в плазмі крові або розділити добову дозу на більш дрібні (наприклад, на 3-4) окремі дози.

У разі необхідності тривалого прийому препарату пацієнти мають бути проінформовані про ранні ознаки токсичності, властиві можливим гематологічним порушенням, а також про симптоми з боку шкірних покривів і печінки й попереджені про необхідність негайно звернутися до лікаря у випадку появи таких небажаних реакцій, як лихоманка, біль у горлі, висипання, виразки в порожнині рота, безпричинне виникнення синін, геморагій у вигляді петехій або пурпурі.

Карбамазепін залишається препаратом першого вибору при парціальних і вторинно-генералізованих нападах (Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при епілепсії, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 276 від 17.04.2014), а його використання пропускає обов'язковий облік можливих побічних дій тривалої терапії.

Література

- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Tegretol (carbamazepine) chewable tablets, tablets, and suspension and Tegretol-XR (carbamazepine) extended-release tablets prescribing information. East Hanover, NJ; 2009 Feb.
- Smith D.B., Mattson R.H., Cramer J.A. et al. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone. Epilepsia. 1987; 28 Suppl. 3: 50-58.
- Steinborth B.J., Uebelhart M.A., Siemes H. et al. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. Seizure. 2005 Dec; 14 (8): 597-605.
- Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaikh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007 Mar 24; 369 (9566): 1000-15.
- Koch M.W., Polman S.K. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial on set seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006453.
- Nolan S.J., Marson A.G., Weston J. et al. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8. Art. No.: CD001910.
- Xiao Y., Gan L., Wang J. et al. Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD008781.
- Nolan S.J., Marson A.G., Weston J. et al. Carbamazepine versus phenobarbital monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD001904.
- Thompson K., Pohlmann-Eden B., Campbell L.A. et al. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8. Art. No.: CD009900.
- AHFS Drug Information 2003. McEvoy G.K., ed. Carbamazepine. Internet источник: <http://www.drugs.com/monograph/carbamazepine.html> – дата последнього доступу к ссылке 26.05.2016 г.
- Novartis Pharmaceuticals. Tegretol (carbamazepine) chewable tablets, tablets, and suspension and Tegretol XR (carbamazepine) extended-release tablets prescribing information. East Hanover, N.J.; 2003 Sep.
- Kothare S.V., Kaleyas J. The adverse effects of antiepileptic drugs in children. Expert Opin Drug Saf. 6(3): 251-65 2007.
- Panayiotopoulos C.P. The Epilepsies. Seizures, Syndromes and Management. Blandon Medical Publishing; Oxfordshire; 2005; P. 497-500.
- Kalapod M.P. Carbamazepine-provoked hepatotoxicity and possible aetiopathological role of glutathione in the events. Retrospective review of old data and call for new investigation. Adverse Drug React Toxicol Rev. 21(3): 123-41 2002.
- Tutor-Crespo M.J., Hermida J., Tutor J.C. Relation of blood platelet count during carbamazepine and oxcarbazepine treatment with daily dose, and serum concentrations of carbamazepine, carbamazepine-10, 11- epoxide, and 10-hydroxy-carbamazepine. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.; 2007; V. 151(1); P. 91-4.
- Wheless J.W. et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord. 2007 Dec; 9 (4): 353-412.
- FDA Alert: Information for healthcare professionals: suicidality and antiepileptic drugs. Rockville, MD; 2008 Jan 31. From the FDA website.
- FDA News: FDA alerts health care providers to risk of suicidal thoughts and behavior with antiepileptic medications. Rockville, MD; 2008 Jan 31. From the FDA website.
- FDA Alert: Suicidality and antiepileptic drugs. Rockville, MD; 2008 Jan 31. From the FDA website.
- Novartis Pharmaceuticals



Результаты лечения биполярного расстройства (БР) были и до сих пор остаются достаточно скромными. Однако британские эксперты считают, что имеется значительный потенциал для их улучшения, если проводить терапию в соответствии с современными рекомендациями, основанными на данных доказательной медицины. Летом текущего года Британская ассоциация психофармакологии (British Association for Psychopharmacology) представила уже третью по счету обновление своего научно-обоснованного руководства по лечению БР, с ключевыми положениями которого мы хотим ознакомить наших читателей.

Качество доказательств, на основании которых сделаны те или иные рекомендации, эксперты оценили от I до IV (по убыванию), а силу рекомендаций, соответственно, количеством звездочек – от очень низкой (*) до высокой (**). Положения, соблюденные которых, по мнению авторов, должно быть наиболее строгим, они промаркировали буквой S.**

Острый маниакальный эпизод

Большинство пациентов с маниакальными состояниями нуждаются в краткосрочном медикаментозном лечении в адекватных клинических условиях (I). Сетевой метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировал эффективность целого ряда лекарственных средств (I). При выборе препарата необходимо учитывать его эффективность и риск развития нежелательных явлений.

На сегодняшний день не существует альтернативного психотерапевтического лечения острой мании.

Для пациентов, не получающих долгосрочное лечение БР. В случае тяжелых маниакальных эпизодов следует рассмотреть назначение пероральных антагонистов дофаминовых рецепторов, обеспечивающих быстрый антидепрессивный эффект (****). Так, систематический анализ данных клинических исследований свидетельствует о том, что галоперидол, оланzapин, рисперидон и кветиапин высокоэффективны для краткосрочного купирования симптомов острой мании. Альтернативой являются вальпроаты, обладающие меньшим риском развития побочных двигательных реакций, однако их не стоит назначать женщинам детородного возраста ввиду неприемлемого риска тератогенного эффекта и замедления интеллектуального развития ребенка в будущем. Также возможно использование арипипразола, других антагонистов и частичных агонистов дофаминовых рецепторов, карбамазепина и препаратов лития.

Если ажитированный пациент нуждается в парентеральной терапии для коррекции поведения без его полного согласия, следует использовать антагонисты/частичные агонисты дофаминовых рецепторов и ГАМК-эргические препараты (бензодиазепины) (S).

Рекомендуется назначать минимальные эффективные дозы лекарственных средств (S). Не следует повышать дозу антагонистов дофаминовых рецепторов только лишь для достижения седативного эффекта (S).

Для менее тяжелых, непсихотических больных с манией и гипоманией лечение может быть экстраполировано из практики по мании (IV).

Чтобы в короткий срок вызвать сон у ажитированных гиперактивных пациентов, стоит рассмотреть дополнительное назначение ГАМК-эргических препаратов (***).

По возможности выбор терапии должен основываться на предыдущем опыте лечения данного пациента и его предпочтениях.

Прием антидепрессантов (то есть лекарств, одобренных для лечения монополярной депрессии) во время маниакального эпизода обычно отменяется путем постепенного снижения дозы (**).

Если лечение маниакального состояния было успешным, следует рассмотреть вопрос о долгосрочной терапии БР (S).

Терапия биполярного расстройства: обновленные рекомендации Британской ассоциации психофармакологии

Для пациентов с маниакальным эпизодом, который развился на фоне долгосрочной терапии. Если текущее состояние вызвано недостаточной эффективностью базисной терапии, рекомендовано повысить дозу применяемого препарата до максимальной хорошо переносимой (S). Повышение дозы антагонистов и частичных агонистов дофаминовых рецепторов или вальпроата может быть достаточным для купирования маниакальных симптомов (IV).

В случае лечения препаратами лития следует убедиться, что его концентрация в сыворотке крови находится в целевом диапазоне. Попробуйте повысить дозу до достижения концентрации 0,6–0,8 ммоль/л (мЭВ/л). Концентрация 0,8–1,0 ммоль/л может быть более эффективна, но длительное ее поддержание ассоциируется с повышением риска побочных эффектов (I).

Если пациент принимает препараты лития, стоит рассмотреть вопрос о добавлении к терапии антагониста/частичного агониста дофаминовых рецепторов или вальпроата (***).

Если маниакальный эпизод оказался результатом несоблюдения пациентом врачебных рекомендаций, следует установить причину и принять адекватные меры (S). Например, если недостаточная приверженность терапии обусловлена нежелательными явлениями, необходимо уменьшить дозу препарата (если побочный эффект носит дозозависимый характер) или перевести пациента на альтернативный режим лечения с лучшей переносимостью. В случае если несоблюдение рекомендаций является осознанным и не связано с переносимостью терапии, долгосрочное применение препаратов лития не показано из-за риска развития мании или депрессии в случае прекращения их приема (I).

Если симптомы не удается контролировать оптимальными дозами препаратов первой линии и/или маниакальное состояние крайне тяжелое, необходимо добавить другое лечение. Рассмотрите комбинацию препарата лития или вальпроата с антагонистом/частичным агонистом дофаминовых рецепторов (****).

В более рефрактерных случаях рассматривается препарат клозапин (**).

Электросудорожная терапия может быть рассмотрена у пациентов с очень тяжелой или резистентной к лечению манией, в случаях, когда пациент отдает предпочтение этому виду лечения, при тяжелой мании во время беременности (**).

Маниакальный или гипоманиакальный эпизод со смешанными чертами. DSM-5 предлагает термин «смешанные черты» вместо определения «смешанный эпизод», которое используется в DSM-IV. Вторичный анализ результатов исследований в отношении эффективности терапии смешанных эпизодов свидетельствует о том, что адекватным является лечение таких эпизодов, как маниакальных.

Применение психоактивных веществ. Если на развитие маниакального или гипоманиакального эпизода мог повлиять прием

психоактивных веществ, рассмотрите необходимость медицинского сопровождения их отмены (S).

Прекращение терапии острого эпизода. Планировать отмену препаратов следует с учетом необходимости дальнейшего долгосрочного поддерживающего лечения (S). Многие лекарственные средства эффективны не только для лечения маниакальных состояний, но и для профилактики их рецидивов (I).

Дозу препаратов, используемых только для интенсивного лечения мании, по достижении полной ремиссии постепенно сокращают (на протяжении 4 нед и более) до полной отмены (IV). Ремиссия зачастую наступает через 3 мес, однако для стабилизации настроения может понадобиться 6 мес и более.

Любые лекарственные средства, использованные дополнительно для симптоматического лечения (седации, погружения в сон), следует отменить сразу же после улучшения состояния (S).

Острый депрессивный эпизод

Сетевой метаанализ РКИ показал эффективность ограниченного круга препаратов с разной фармакодинамикой и разной доказательной базой.

Не существует единого мнения относительно целесообразности применения антидепрессантов, то есть лекарств, эффективных при монополярной депрессии (IV).

Большинство данных получены в исследованиях с участием пациентов с БР I типа, однако логичной представляется их экстраполяция и на лиц с БР II типа.

Для пациентов, не получающих долгосрочное лечение БР. Рассмотрите назначение кветиапина, луразидона или оланzapина (***). Важным преимуществом антагонистов рецепторов дофамина являются противоманиакальные свойства (I).

Использование антидепрессантов при БР в настоящее время изучено недостаточно. Необходимую доказательную базу при БР имеет только комбинация флуоксетина с оланzapином (**). Широкое применение других антидепрессантов у пациентов с БР является результатом экстраполяции данных, полученных при лечении монополярной депрессии. Однако при назначении антидепрессантов пациентам с манией в анамнезе к ним следует добавлять антидепрессивные средства (антагонисты дофаминовых рецепторов, препараты лития, вальпроаты) (S).

Стоит рассмотреть возможность старовой терапии ламотриджином (с постепенным наращиванием дозы), обычно в качестве дополнения к препаратам для профилактики рецидива мании (****).

Назначение электросудорожной терапии необходимо рассмотреть у пациентов с повышенным риском суицида, резистентностью к лечению, психозом, тяжелой депрессией во время беременности или при угрожающем жизни истощении (**). По возможности следует сократить

предшествующую полипрагмазию, которая может вызвать повышение судорожного порога.

Если симптомы депрессии выражены не значительно, несмотря на ограниченную доказательную базу возможно использование препаратов лития, особенно в качестве подготовки к долгосрочному лечению (**).

По возможности следует рассмотреть семейную когнитивно-поведенческую терапию или межличностную ритм-терапию в качестве дополнительного лечения, так как это может способствовать сокращению длительности острого эпизода (**).

Для пациентов с депрессивным эпизодом, который развился на фоне долгосрочной терапии. Необходимо убедиться, что текущая схема долгосрочного лечения способна предотвратить рецидив маниакального состояния (препараторы лития, вальпроаты, антагонисты/частичные агонисты дофаминовых рецепторов), оценить адекватность доз лекарств и/или сывороточную концентрацию лития (S). По возможности следует устранить текущие стрессовые факторы.

Если пациент не реагирует на оптимизацию долгосрочного лечения, а симптомы депрессии достаточно выражены, необходимо начинать лечение, указанное пунктом выше. Ниже представлены рекомендации по лечению резистентной депрессии.

Выбор препарата при депрессивном эпизоде. На основании имеющихся исследований нельзя определить предпочтительные варианты терапии (IV).

При лечении депрессии существует риск перехода к маниакальному состоянию или нестабильному настроению (I). И хотя такая смена фаз характерна для самой болезни, при монотерапии антидепрессантами риск увеличивается. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (венлафаксин, дулоксетин, амитриптилин и имипрамин) в большей степени способны провоцировать развитие мании, нежели препараты селективного действия, особенно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (II). Риск развития маниакального состояния на фоне приема антидепрессантов в комбинации с антидепрессивными средствами минимален (I). Если антидепрессант назначают в качестве монотерапии при БР II типа, повышение его дозы должно быть постепенным и четко контролироваться врачом для раннего купирования таких побочных реакций, как гипомания, смешанные состояния или ажитация (IV).

В противовес широкому использованию антидепрессантов ламотриджин редко используется вне специализированных центров, несмотря на его эффективность при БР I типа и возможность применения при БР II типа.

После успешного лечения депрессивного эпизода следует рассмотреть вопрос о долгосрочной терапии (S).

Отмена антидепрессантов. Возможность постепенной отмены антидепрессантов рассматривается после достижения полной ремиссии (IV). Депрессивные эпизоды при БР обычно короче, чем при монополярной депрессии (I). В случае отсутствия показаний для продления терапии отменять антидепрессант стоит не ранее чем через 12 нед после начала ремиссии (*). Более длительное лечение антидепрессантами оправдано, если их отмена вызывает у пациента рецидив.

Продолжение на стр. 66.

Терапія біполярного розстрою: обновлені рекомендації Британської асоціації психофармакології

Продовження. Начало на стр. 65.

Лечение резистентной депрессии. У больных БР с депрессией может отмечаться относительная или даже выраженная резистентность к лечению (I). Это значит, что пациент не отвечает на лечение не только антидепрессантами, но и кветиапином, оланзапином, луразидоном и ламотриджином как в качестве монотерапии, так и в комбинациях. Доказательная база по лечению таких пациентов с БР крайне скучна. Вариантом лечения может быть электросудорожная терапия (***)�. Можно экстраполировать опыт лечения монополярной депрессии с применением стратегий аугментации. Необходимо прикрытие антидепрессантами, такими как препараты лития, вальпроаты, антагонисты/частичные агонисты дофаминовых рецепторов (S).

Психосоциальная терапия в качестве стартового лечения. Существует очень мало доказательств эффективности исключительно психотерапии (без медикаментозной терапии) в лечении острой биполярной депрессии. Нужно больше доказательств того, что этот подход эффективен (IV).

Долгосрочное лечение

Вопрос о долгосрочном лечении следует рассматривать даже после одного тяжелого маниакального эпизода, то есть при БР I типа (***).

Без активного согласия на долгосрочное лечение приверженность терапии может быть низкой (I). Следует рассмотреть расширенное лечение, включающее психообразование, мотивационную и семейную поддержку, особенно на начальных стадиях болезни, чтобы смоделировать поведение пациента и помочь ему соблюдать режим (***)�.

Если пациент успешно принимает лечение на протяжении нескольких лет, рекомендовано продолжение терапии в связи с сохранением высокого риска рецидива (***).

Рекомендации по лечению БР I типа можно экстраполировать на БР II типа, поскольку клинические исследования демонстрируют похожую эффективность (**).

Стратегии долгосрочного лечения. На сегодняшний день предпочтительной стратегии профилактики рецидивов является непрерывная, а не интермиттирующая терапия пероральными средствами.

Сетевой метаанализ исследований, посвященных оценке долгосрочной терапии, показал эффективность ограниченного круга препаратов с разной фармакодинамикой

и разной доказательной базой в предотвращении рецидивов мании: препараты лития, оланзапин, кветиапин, инъекционный рисперидон пролонгированного действия и вальпроаты. Для предупреждения рецидивов депрессивных эпизодов была доказана эффективность ламотриджина, препаратов лития, кветиапина и луразидона.

Несмотря на то что относительно мало пациентов остаются в подобных исследованиях в течение 6 мес и более, существуют убедительные данные о высокой эффективности препаратов лития в отношении предотвращения рецидивов у больных, у которых не наблюдалось раннего ответа на терапию этими препаратами (I).

Кратковременное добавление других препаратов (модуляторов ГАМК-рецепторов или антагонистов/частичных агонистов дофаминовых рецепторов) необходимо при вероятности или наличии стрессового фактора, ранних симптомах рецидива (особенно при бессоннице) или выраженной тревожности (IV). Стоит рассмотреть возможность обеспечить пациента этими препаратами заранее, проинструктировав его о том, в каких случаях следует их использовать (*). Повышение доз препаратов долгосрочной терапии вместо дополнительных препаратов также может оказаться эффективным (*).

В связи с тем, что оптимальная стратегия долгосрочного лечения до сих пор не определена, клиницисты и пациенты привлекаются в клинические исследования, призванные дать ответы на ключевые терапевтические вопросы (S).

Выбор препарата для долгосрочной терапии. В дополнение к исследованиям по изучению профилактики рецидивов анализ результатов лечения в условиях реальной клинической практики свидетельствует об эффективности таких препаратов: литий > вальпроаты > оланзапин > кветиапин > карbamазепин (I).

Рекомендовано рассмотреть препараты лития в качестве монотерапии (****). Монотерапия препаратами лития эффективна в профилактике рецидивов маниакальных, депрессивных и смешанных состояний (I), имеет большую доказательную базу по предотвращению новых эпизодов по сравнению с другими средствами (I) и лучше изученный долгосрочный профиль безопасности (I). По данным РКИ и обсервационных исследований, пациенты с БР, применяющие препараты лития, менее подвержены риску суицида и самоповреждающего поведения (I).

При лечении литием проведение биохимического мониторинга, включая определение его концентрации в сыворотке крови, является обязательным (S). Целевой диапазон составляет 0,6-0,8 ммоль/л. Концентрация лития выше 0,8 ммоль/л ассоциируется с повышением риска нарушения функции почек, особенно у женщин (I). Мониторинг концентрации лития у соматически здоровых пациентов следует проводить с интервалом в 3 мес в первый год лечения и 6 мес – в дальнейшем (S).

Если препараты лития неэффективны, плохо переносятся или пациент не соблюдает предписаний, следует рассмотреть другие варианты лечения: вальпроаты, антагонисты/частичные агонисты дофамина (****).

Часто вальпроаты ставят на один уровень с литием в качестве «стабилизаторов настроения». Доказательная база по результатам контролируемых клинических исследований у них слабее, однако данные из реальной практики свидетельствуют о большей эффективности вальпроатов по сравнению с другими препаратами (I). О факторах риска у женщин говорилось выше.

Дополнительные данные получены в исследованиях по лечению острых эпизодов. Если у пациента на фоне приема какого-либо препарата наступает стойкая ремиссия маниакального или депрессивного эпизода, это может стать поводом для использования данного лекарственного средства в качестве долгосрочной монотерапии (IV). При этом, возможно, предпочтение будет отдаваться антагонистам дофаминовых рецепторов ввиду их эффективности при краткосрочном применении, однако нужно рассматривать и возможность применения препаратов лития как лучшей альтернативы (IV).

Карbamазепин в качестве поддерживающего лечения менее эффективен, чем препараты лития, но иногда может быть использован в качестве монотерапии при неэффективности лития, особенно у пациентов без классических эпизодов эйфорической мании (II). Препарат представляется эффективным в основном для профилактики рецидивов маниакальных состояний (I). Не стоит забывать о лекарственных взаимодействиях, являющихся большой проблемой при лечении карbamазепином. Можно рассмотреть окссикарбазепин, обладающий меньшей склонностью к таким взаимодействиям (I).

Если необходима профилактика рецидива мании, но пациент не соблюдает рекомендаций по приему перорального

препарата или же предпочтительным является парентеральный путь введения, стоит рассмотреть назначение препаратов пролонгированного действия (**). Существует большое количество антагонистов/частичных агонистов дофаминовых рецепторов пролонгированного действия, таких как флуфеназина деканоат, галоперидола деканоат, оланzapина памоат, рисперидон-микросфера, палиперидона пальмитат и арипипразола моногидрат. В РКИ доказана эффективность только рисперидона (II). Применение других препаратов основано на классовой эффективности антагонистов/частичных агонистов дофаминовых рецепторов, экстраполации результатов их применения в пероральной форме и клиническом опыте (IV).

Ламотриджин и кветиапин можно рассматривать в качестве монотерапии при БР II типа (**). При БР I типа обычно необходима комбинация ламотриджина с долгосрочным приемом антиманиакального средства (IV).

Недостаточная эффективность монотерапии. Если пациент не отвечает на монотерапию и манифестиация подпороговых симптомов или рецидивы продолжаются, рассматривается возможность долгосрочного комбинированного лечения. Если речь идет о симптомах или рецидивах мании, логичной будет комбинация двух преимущественно антиманиакальных средств (то есть препаратов лития, вальпроатов, антагонистов/частичных агонистов дофаминовых рецепторов) (IV). В случае сохранения симптомов или рецидивов депрессии подходящей будет комбинация препаратов лития, ламотриджина, кветиапина, луразидона или оланзапина (IV).

Роль антидепрессантов в долгосрочном лечении БР в РКИ не изучена, однако у некоторых пациентов их длительное применение оказывается эффективным (**).

Если клозапин показал свою эффективность при лечении резистентной мании, рассматривается возможность продолжения его приема (**).

Поддерживающая электросудорожная терапия может быть рассмотрена у пациентов, которые хорошо реагировали на нее во время острого эпизода, но плохо отзываются на пероральные препараты (*).

Стоит рассмотреть добавление психотерапии при наличии подпороговых симптомов (**).

Быстрая цикличность. Необходимо определить и устранить состояния, способствующие быстрой цикличности, такие как гипотиреоз или употребление психоактивных веществ (**).

Также следует рассмотреть постепенную отмену антидепрессантов, поскольку они способны вызывать цикличность (**).

Специфического лечения быстрой цикличности не существует. Многие пациенты с этой зачастую истощающей формой БР нуждаются в комбинации препаратов. Оценивается противоциклический эффект терапии в динамике на протяжении шести месяцев и более, отслеживая настроение пациента. Во избежание ненужной полипрагмазии отменяются неэффективные средства (S).

Отмена долгосрочного лечения. После отмены препаратов существует риск рецидива даже спустя годы стойкой ремиссии (II). Таким образом, решение об отмене лечения должно приниматься после оценки потенциальных рисков (S).

Постепенная отмена любого препарата должна занимать не менее 4 нед, а по возможности дольше (S). Резкая отмена препаратов лития чревата ранним рецидивом мании (I).

Отмена препаратов не должна стать причиной прекращения наблюдения пациента. Необходимо продолжать мониторинг и разработать план распознания и устранения ранних признаков рецидива маниакального или депрессивного состояния (S).

Специфические психосоциальные вмешательства. Психосоциальные интервенции могут улучшить результаты лечения,

Таблица. Лечение разных фаз БР

Фаза заболевания	Метод лечения	Доказательная база	Рекомендованные виды лечения	Сила рекомендации
Маниакальный эпизод	Медикаментозная терапия (иерархия эффективности)	Сетевой метаанализ, РКИ	Антагонисты дофамина Вальпроат Литий	****
Депрессивный эпизод	Медикаментозная терапия (альтернативные варианты)	Менее качественные РКИ	Кветиапин Оланзапин Оланзапин + флуоксетин Антидепрессанты	***
		РКИ	Луразидон Ламотриджин в комбинации	****
	Психотерапия в дополнение к медикаментозному лечению	Менее качественные РКИ	Семейная терапия Когнитивно-поведенческая терапия Межличностная социальная ритм-терапия	**
	Только психотерапия	Экстраполяция с униполярной депрессии	Когнитивно-поведенческая терапия	*
Поддерживающая терапия	Медикаментозная терапия (иерархия эффективности)	РКИ, обсервационные исследования	Литий [профилактика мании, депрессии, суицида]	****
		Менее качественные РКИ, обсервационные исследования	Антагонисты и частичные агонисты дофамина Вальпроат (в основном профилактика мании)	****
		РКИ, обсервационные исследования	Ламотриджин (профилактика депрессии)	****
	Психотерапия в дополнение к медикаментозному лечению	РКИ	Психообразование	****
		Менее качественные РКИ	Семейная терапия Когнитивно-поведенческая терапия Межличностная социальная ритм-терапия	**

уменьшить выраженность подпороговых симптомов и риск рецидива (II). Психообразование – важный компонент надлежащей клинической практики, поскольку без него клиническое взаимодействие не может быть эффективным (S).

В настоящее время изучена эффективность разных форм психотерапии (семейная, когнитивно-поведенческая терапия, межличностная ритм-терапия) в отношении предотвращения рецидивов. Психологические взаимодействия оказываются более эффективными на начальных этапах заболевания (I).

Функциональные нарушения у пациентов с БР могут потребовать использования стратегий когнитивной и функциональной ремедиации (II).

Группы пациентов предоставляют большую поддержку, а также дополнительную информацию о БР и его лечении (IV).

Лечение алкоголизма у пациентов с БР

У алкоголиков даже умеренное снижение потребления спиртного может способствовать улучшению здоровья (I).

Для снижения потребления алкоголя пациенту стоит предложить налтрексон или налмефен в дополнение к программе поведенческой терапии (**).

Если прием налтрексона не помог пациенту соблюдать трезвость, рекомендуется акампросат (**).

Если пациент хочет сохранять трезвость, но акампросат и налтрексон не помогают, рассматривается назначение дисульфирама. Однако пациент должен знать о рисках, связанных с применением дисульфирама, и необходимости мониторинга его настроения (*).

Лечение сопутствующего пограничного расстройства личности у пациентов с БР

У пациентов с сочетанной патологией требуется лечение обоих расстройств. В связи с этим не стоит отдавать предпочтение лишь медикаментозному лечению

(проводимому при БР) или только психотерапии (показанной при пограничных состояниях) (S). При отсутствии соответствующих показаний нет необходимости в отмене или приостановлении адекватной терапии БР или пограничного расстройства личности.

Несмотря на наличие небольшого количества данных, подтверждающих эффективность медикаментозного лечения пограничных состояний, общая для обоих патологических состояний нестабильность настроения успешно поддается терапии с помощью лекарственных средств (ламотриджином, препаратаами лития, оланzapином, рисперидоном, арипипразолом и кветиапином), что способствует улучшению течения пограничного расстройства.

Лечение тревожности и других сопутствующих расстройств у пациентов с БР

Лечение сопутствующих тревожных расстройств, синдрома гиперактивности с дефицитом внимания и злоупотребления психоактивными веществами проводится согласно соответствующим клиническим руководствам (*).

Антидепрессанты следует применять с осторожностью (S).

Лечение БР у отдельных групп пациентов

Маниакальные состояния у детей и подростков. Предпочтение отдается арипипразолу, поскольку он разрешен для лечения БР I типа у подростков (старше 13 лет) (**). В остальных случаях стоит придерживаться рекомендаций по лечению БР у взрослых. Есть данные о том, что оланzapин и рисперидон эффективны у подростков (**).

Детям следует подбирать адекватные дозы препаратов (S). Необходимо помнить о повышенном риске развития побочных эффектов, в частности о возможной прибавке массы тела (S).

Биполярная депрессия у детей и подростков. Рассматривается медикаментозное лечение и психотерапия, основываясь на данных о лечении взрослых (*).

У детей и подростков антидепрессанты чаще вызывают маниакальные состояния, чем у взрослых (II).

Рекомендуется длительное лечение у молодых пациентов, поскольку рецидивы и нестабильность настроения могут оказывать пагубное влияние на формирование когнитивных и эмоциональных функций (S).

Пожилые пациенты. Если при применении обычных доз психотропных препаратов наблюдаются явные побочные эффекты, рассматривается вопрос об уменьшении дозы (*).

Женщины, которые могут забеременеть. Вальпроаты и карбамазепин способны оказывать тератогенное действие (I). С учетом соотношения риска и пользы вальпроаты противопоказаны женщинам, которые могут забеременеть (I).

Опасения о связи приема лития и развития пороков сердца, по всей видимости, не обоснованы (II).

Поскольку не менее 50% беременностей в наше время незапланированные, по возможности следует обеспечить пациенткам консультацию по планированию семьи (S).

Беременность и послеродовый период. Антагонисты/частичные агонисты дофаминовых рецепторов, антидепрессанты, ламотриджин и препараты лития не оказывают тератогенного действия или этот риск очень низок. Тем не менее следует помнить, что риск при применении новых препаратов всегда неизвестен, поэтому их следует назначать с осторожностью.

Беременные не застрахованы от рецидива. Прекращение приема препаратов может привести к дестабилизации настроения (IV). Таким образом, потенциальное негативное воздействие на плод нужно сопоставлять с риском возникновения психического

расстройства у матери и тем, как это отразится на состоянии ребенка (S).

Многие психотропные препараты, применяемые для лечения БР, могут вызывать симптомы у новорожденных. Дети нуждаются в наблюдении спустя часы и даже дни после рождения (S).

После родов у женщин отмечается повышенный риск рецидива мании или депрессии (I). В связи с этим они нуждаются в постоянном наблюдении и профилактическом лечении (S).

Есть отдельные сообщения о побочных реакциях у младенцев на грудном вскармливании при приеме матерями психотропных препаратов, однако частота подобных явлений еще не ясна (III).

Женщины, продолжающие получать психотропные препараты после родов, сами принимают решение в пользу грудного или искусственного вскармливания после детального объяснения им преимуществ и рисков (S). Если мать решает продолжать грудное вскармливание на фоне терапии, необходим мониторинг состояния ребенка (S).

Регулярно появляются сообщения о неблагоприятном влиянии приема антидепрессантов и других психотропных препаратов во время беременности на дальнейшее развитие детей. Очень часто такие исследования имеют неадекватный дизайн и низкое качество. Таким образом, к заявлениям о том, что применение психотропных препаратов при беременности может стать причиной поведенческих расстройств у детей в будущем, следует относиться с осторожностью.

Основные рекомендации по лечению БР суммированы в таблице.

Подготовила Наталья Мищенко

Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Goodwin G.M., Haddad P.M., Ferrier I.N. et al. J Psychopharmacol. 2016 Jun; 30 (6): 495-553.

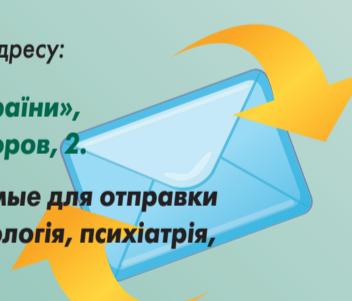
Анкета читателя



Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Київ, ул. Механізаторів, 2.

Укажіте сведения, необхідні для отправки
тематичного номера «Неврологія, психіатрія,
психотерапія»



Фамилія, ім'я, отчев'яз
.....

Спеціальність, місце роботи
.....

Індекс
город
село
район
улица
корпус
Телефон: дом.
раб.
моб.
E-mail:

Я добровільно передаю указані в анкеті персональні дані ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Також даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних з нею осіб, комерційних партнерів) ізданий, інформаційних матеріалів, реклами та іншої кореспонденції, а також на включення моїх персональних даних в базу даних компанії, неограничено від часу публікації даних.

Подпись _____

Здоров'я України®

Нам важко знати ваше мнення!

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

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

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

-
-
-

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

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

На какую тему?

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



Прамістар

прамірацетам

**НООТРОП з АНТИДЕПРЕСИВНИМ ефектом
БЕЗ протипоказань при АГ, ІХС, ЦД, СН^{1,2}**



По 1 таб.
2 рази на день²

- **Довготривала та короткочасна пам'ять¹**
- **Концентрація уваги та здатність до навчання²**
- **Підвищення контролюваності лікування¹**
- **Стала безпечною при тривалому застосуванні¹**
- **Антидепресивна дія та задоволеність результатами лікування пацієнта^{1,2}**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

Прамістар. Виробник: КОСМО С.п.А., Via K. Коломбо 1, 20020 Лайнате, Італія. Представник виробника в Україні – компанія «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропний засіб. Код ATC N06 BX16.

Рекомендоване дозування: по 1 таблетці двічі на добу. Клінічно значимий ефект може очікуватися не раніше як після 4-8 тижнів лікування. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги; розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Крововилив у мозок. Тяжка ниркова недостатність. Печінкова недостатність. Періоди вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у ділянці шлунка, анорексія. Застосовувати у дітей не рекомендується через відсутність даних. Категорія відпуску. За рецептром.

Детальна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних ефектів вказані в інструкції для медичного застосування препарату Прамістар №382 від 25.06.2015.

1. Бурчинский С.Г. Концепция многосторонней селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата // Новости медицины и фармации // №1(525) -2015, стр. 3-5.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Прамістар №382 від 25.06.2015.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

UA_PRA-05-2015_V1_Poster. Затв. до друку 09.10.2015.

Виробник: Космо С.п.А.Італія.

Адреса: Via K. Коломбо 1, 20020, Лайнате, Італія.

Представник виробника в Україні – компанія «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.