



Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



№ 4 (47)
грудень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633



Кандидат медичних наук

Ігор Марценковський

**Сучасні досягнення
та перспективи розвитку
нейропсихофармакології**

Читайте на сторінці **24**



Доктор медичних наук,
професор

Сусанна Тихонова

**Терапія коморбідного
пацієнта:
фокус на доказовості**

Читайте на сторінці **27**



Доктор медичних наук,
професор

Олена Товажнянська

**Спондилогенна
та вертебробазиллярна
недостатність –
чи існує зв'язок?**

Читайте на сторінці **31**



Кандидат медичних наук

Геннадій Московко

**Синдром помірної
когнітивної недостатності –
шлях до деменції**

Читайте на сторінці **38**



Доктор медичних наук,
професор

Олена Хаустова

**Сучасний менеджмент
депресивних розладів
із позиції доказової
медицини**

Читайте на сторінці **39**

КСАВРОН[®] едаравон

Рання емпірична терапія гострого ішемічного інсульту



Блокатор ішемічного каскаду

Ксаврон/Xavron
розчин для ін'єкцій
скорочена інструкція для медичного застосування

РП МОЗ України: UA/16780/01/01 від 21.06.2018
Склад: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону.
Фармакотерапевтична група. Інші препарати для лікування захворювань ЦНС.
АТХ N07 XX
Фармакологічні властивості. Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекине окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку. На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. Едаравон, завдяки своєму пригнічувальному впливові на перекине окислення ліпідів шляхом зв'язування вільних радикалів, демонструє гальмування розвитку захворювання шляхом зменшення окисного пошкодження клітин мозку (судинні ендотеліальні клітини/нервові клітини).

Для інформації для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах та конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.
Література: 1. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Ксаврон.

Показання. Полегшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності у повсякденному житті та функціональних розладів, пов'язаних з гострим ішемічним інсультом. Сповільнення прогресування функціональних розладів у хворих на бічний аміотрофічний склероз.

Протипоказання. Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату.

Спосіб застосування та дози. Неврологічні симптоми, пов'язані з гострим ішемічним інсультом: 30 мг едаравону (1 ампула) двічі на добу, вранці та ввечері, шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл натрію хлориду 0,9 %. Терапію слід розпочати впродовж 24 годин після появи симптомів, тривалість лікування – не менше 14 днів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у паці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у паці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: ТОВ "Юрія-Фарм"

ЮРІЯ-ФАРМ

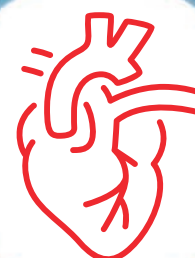
www.uf.ua

03038, м.Київ, вул.Амосова, 10,

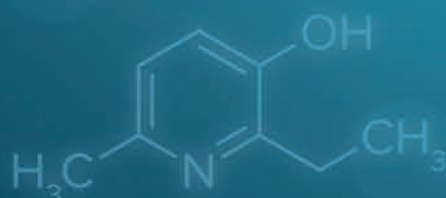
тел: (044)281-01-01



ЕНЕРГІЯ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ КЛІТИН*



МЕКСИПРИМ®



36 АТФ

- Зменшує** тривожність*
- Покращує** пам'ять, увагу та сон*
- Підвищує** фізичну та психічну активність*



ethylmethylhydroxypyridine succinate

МЕКСИПРИМ®	ГОСТРИЙ ПЕРІОД		РЕАБІЛІТАЦІЯ		
КУРС ПРИЙОМУ	10 днів в/в крапельно (1 ампл = 100 мг)		30-60 днів per os (1 таб = 125 мг)		
РЕЖИМ	ранок	вечір	ранок	день	вечір
ІНСУЛЬТ**	200 мг	200 мг	125 мг	125 мг	125 мг

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

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

* Згідно офіційної інструкції до препарату МЕКСИПРИМ® та результатів досліджень:

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

**«Ischemic stroke and myocardial infarction: promising therapeutic goals for protecting the brain and heart. Svyrydova N. EAST EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY. № 3 (21), 2018».

Інформація про рецептурний препарат для професійної діяльності фахівців області охорони здоров'я. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Затверджено в друку 12.2018 р.

МЕКСИПРИМ®, таблетки вкриті оболонкою. Р.П. №UA/10375/01/01.

МЕКСИПРИМ®, розчин для ін'єкцій. Р.П. №UA/10375/02/01.

Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати у недоступному для дітей місці. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

Представництво STADA в Україні:

01004, Київ, вул. Велика Васильківська,
буд. 9/2, офіс 52

Тел.: +38 (044) 459 46 00

Факс: +38 (044) 459 46 02

kiev@stada.ua | www.stada.ua



Лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом: оновлені рекомендації Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту

Дві провідні експертні організації США з серцево-судинних захворювань – Американська асоціація серця (AHA) та Американська асоціація інсульту (ASA) переглянули рекомендації щодо ведення хворих на гострий інсульт з урахуванням результатів нових досліджень та реєстрів, які накопичилися за останні 5 років. Суттєві зміни та доповнення внесені до розділів з організації маршруту пацієнтів, нейровізуалізації, лікування методом тромболізу, механічної тромбектомії, вторинної профілактики інсульту. Незмінною залишається концепція «час – це мозок», згідно з якою реагування медичних служб на випадки гострого неврологічного дефіциту має бути швидким і пріоритетним. До вашої уваги представлено огляд оновлених рекомендацій, підготовлений за матеріалом Powers W.J. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association (Stroke, 2018; 49 (3): 46-110).

Переходячи до огляду рекомендацій, слід зазначити, що вони впорядковані у новому форматі, якщо порівнювати з попереднім документом. Нові або змінені рекомендації супроводжуються стислими коментарями щодо причин внесення змін. Використовується наочна кольорова схема сили доказовості та класу рекомендацій Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця (ACC/AHA) 2015 р.

Як і раніше, експерти AHA/ASA рекомендують, щоб хворі на гострий ішемічний інсульт (ГІІ) отримували медичну допомогу в спеціалізованих інсультних відділеннях (центрах), де здійснюється етап реабілітації. Значного прориву в медикаментозному лікуванні інсульту не відбулося. Тромболізис шляхом внутрішньовенного (в/в) введення альтеплази в часовому вікні до 3 (з меншою силою доказовості) або 4,5 год після появи неврологічної симптоматики залишається стандартним методом патогенетичної терапії. Тож значна кількість нових та переглянутих рекомендацій стосуються організаційних заходів, спрямованих на підвищення доступу пацієнтів до цього виду лікування та поліпшення кваліфікаційного рівня фахівців.

Зокрема, в розділі щодо роботи служб невідкладної медичної допомоги уточнено рекомендацію пріоритетного І класу (наполегливо рекомендується): пацієнти, що пройшли скринінг на інсульт при виклику «швидкої допомоги» та/або у яких є підозра на його розвиток, повинні бути чимдужче транспортовані до найближчого медичного закладу, що здатний забезпечити в/в введення альтеплази.

Нова рекомендація: в лікувальному закладі може бути доцільно запровадити вторинну часову мету 45 хв «від дверей до голки» для $\geq 50\%$ пацієнтів із ГІІ, які підлягають терапії методом в/в тромболізу.

Стандартна рекомендація І класу, яка перейшла з керівництва 2013 р., встановлює первинну часову мету 60 хв для $\geq 50\%$ пацієнтів. Тобто принаймні в кожного другого хворого, щодо якого прийняте рішення про проведення тромболітичної терапії, введення альтеплази слід розпочинати в часовому проміжку до 1 год від моменту надходження до стаціонара. Підставою рекомендувати медичним закладам звуження часових меж стали результати когортного дослідження, в якому були проаналізовані дані 888 лікарень інсультної мережі та майже 17 тис. хворих, які підлягали тромболізу. Медіана часу «від дверей до голки» становила 56 хв (міжквартильний розмах – 42-75 хв), при цьому близько 30% пацієнтів отримали болюс тромболітика в межах 45 хв після прибуття до лікарні (Xian Y. et al., 2017).

Багатокомпонентні ініціативи з підвищення якості, що включають навчання персоналу відділу невідкладної допомоги та міждисциплінарних команд із доступом до неврологічної експертизи, рекомендуються для безпечного підвищення ефективності використання в/в тромболізу. В медичних закладах, які не мають у штаті фахівця з лікування інсульту, заохочується використання можливостей телемедицини й телефонних консультацій для безпечного проведення тромболізу під керівництвом досвідчених фахівців із центрів вищого рівня.

Підкреслено та уточнено рекомендацію І класу щодо використання рейтингових шкал тяжкості інсульту, переважно міжнародної шкали Національного інституту здоров'я (NIHSS). Стандартизований інструмент дозволяє кількісно оцінити неврологічний дефіцит, поліпшує комунікацію між лікарями, допомагає виокремити пацієнтів, яким показаний тромболізис, що мають підвищений ризик ускладнень інсульту, об'єктивізує зміни клінічного статусу під впливом лікування.

Нейровізуалізація

Суттєво розширений розділ рекомендацій, присвячений візуалізаційним методам дослідження – комп'ютерній (КТ) та магнітно-резонансній томографії (МРТ). Залишається в силі основна рекомендація І класу: всім пацієнтам із підозрою на гострий інсульт слід виконувати візуалізаційне дослідження головного мозку після прибуття до лікарні. У більшості випадків КТ без контрастного підсилення надає необхідну інформацію для прийняття рішень стосовно ведення хворого.

Для практики залишається актуальним питання про переваги того чи іншого методу візуалізації – КТ чи МРТ. Економічна доцільність діагностичного методу визначається тим, чи може він надати інформацію для зміни терапії, яка здатна вплинути на результати. Хоча МРТ у режимі дифузійно-зв'язаних зображень чутливіша, ніж КТ у діагностиці ГІІ, її рутинне використання у всіх пацієнтів американські експерти визнають економічно нераціональним. Доцільність КТ обґрунтовується тим, що цей метод дозволяє виявити внутрішньочерепний крововилив і уникнути антитромботичної терапії у таких хворих, що убезпечує їх від фатальної загрози. Стосовно МРТ наразі недостатньо даних, щоб встановити, які пацієнти можуть отримати користь від цього дослідження.

Нова рекомендація І класу: внутрішньолікарняні маршрути хворих слід організувати таким чином, щоб мати змогу провести візуалізаційне дослідження мозку в межах 20 хв після прибуття до відділення невідкладної допомоги принаймні у 50% пацієнтів, які можуть бути кандидатами на тромболізис альтеплазою та/або механічну тромбектомію.

У коментарі експерти нагадують, що успіх і тромболітичної терапії, і механічної тромбектомії залежить від часу: чим раніше розпочате лікування у межах «вікна терапевтичних можливостей», тим більшою є користь у вигляді поліпшення функціональних наслідків. Візуалізація мозку для виключення внутрішньочерепного крововиливу рекомендується як обов'язкове початкове обстеження пацієнтів, які є потенційними кандидатами на вказані методи лікування. Скорочення проміжку часу від прибуття у відділення невідкладної допомоги до проведення візуалізаційного дослідження дозволяє раніше розпочати терапію. Крім того, можливість звуження цих часових меж вже доведено практично: випробування показали, що середнього часу «від дверей до візуалізації» ≤ 20 хв можна досягти у лікарнях різного рівня (Aghaebrahim A. et al., 2017; Messe S.R. et al., 2016; Zaidi S.F. et al., 2017).

Нова рекомендація: гіперденсний сигнал від середньої мозкової артерії не слід розцінювати як показник відмови від проведення тромболізу альтеплазою, якщо пацієнт підходить за іншими критеріями. Аналіз даних рандомізованих контрольованих досліджень в/в введення альтеплази для лікування гострого інсульту (NINDS¹, IST-3²) не виявив статистично значущого негативного впливу гіперденсного КТ-сигналу від середньої мозкової артерії на результати лікування (Qureshi A.I. et al., 2006; Mair G. et al., 2016).

Нова рекомендація: рутинне використання МРТ для виключення церебральних мікрокрововиливів перед внутрішньовенним введенням альтеплази не рекомендується.

Проведення мультимодальної КТ або МРТ, включно із режимом перфузійних зображень, не має затримувати початок тромболітичної терапії.

Загальне підтримуюче лікування

Без змін залишаються рекомендації щодо ключових реанімаційних заходів та базисного лікування при гострому інсульті: забезпечення прохідності дихальних шляхів, респіраторна підтримка, киснева терапія при сатурації крові менш ніж 94%, обов'язкова корекція гіпертермії та гіперглікемії.

Нова рекомендація класу І: гіпотензія та гіповолемія мають бути відкореговані, щоб підтримати системну перфузію на достатньому рівні для функціонування органів.

Проте експерти зазначають, що оптимальний рівень артеріального тиску (АТ) для пацієнтів із гострим інсультом не встановлено. Одні обсерваційні дослідження показали зв'язок між низьким АТ і гіршими результатами лікування, інші ж його не підтвердили. Не проводилося випробувань, присвячених терапії гіпотензії у хворих на інсульт. За даними систематичного огляду та метааналізу 12 досліджень, ефективність колоїдних і кристалоїдних розчинів виявилася порівнянною за ймовірністю настання смерті або інвалідизації пацієнтів. Немає даних, які б обґрунтовували об'єми та тривалість парентерального введення розчинів для корекції гіповолемії.

Із настанови 2013 р. перейшла рекомендація щодо артеріальної гіпертензії (АГ): пацієнти з підвищеним АТ, які підходять як кандидати на тромболітичну терапію, мають отримати лікування, спрямоване на зниження АТ до рівнів систолічного АТ <185 та діастолічного АТ <110 мм рт. ст. до початку введення альтеплази.

Нова рекомендація: у пацієнтів із ГІІ раннє лікування АГ показане, якщо це необхідно з огляду на супутні стани (наприклад, гострий коронарний синдром, гостра серцева недостатність, дисекція аорти, посттромболітичний внутрішньочерепний крововилив, преєклампсія/еклампсія).

Зниження АТ на 15% від вихідного, ймовірно, безпечне. У коментарі експерти нагадують, що надмірне зниження АТ інколи може погіршувати церебральну ішемію. Ідеальним у таких ситуаціях є індивідуалізований підхід. Проте загалом зниження АТ на 15% є раціональною початковою метою лікування.

Нова рекомендація: у пацієнтів з АТ $\geq 220/120$ мм рт. ст., які не отримували альтеплазу в/в або ендovasкулярне лікування і не мають коморбідних станів, а також потребують ургентної антигіпертензивної терапії, переваги від початку або продовження лікування АГ протягом перших 48-72 год не з'ясовані.

¹ Дослідження Національного інституту інсульту та неврологічних розладів США tPA – рекомбінантного активатора плазміногену тканинного типу.

² Third International Stroke Trial – міжнародне рандомізоване випробування ефективності в/в введення tPA.

Початок на попередній стор.

Може бути доцільним знижувати АТ на 15% протягом перших 24 год після появи симптомів інсульту. Пацієнти з АГ тяжкого ступеня ($\geq 220/120$ мм рт. ст.) виключалися із клінічних досліджень, в яких вивчали антигіпертензивну терапію після інсульту. Зниження АТ традиційно рекомендується у таких випадках, проте користь спеціально не аналізували.

До переліку рекомендованих антигіпертензивних препаратів для використання у пацієнтів із ГП увійшли здебільшого інфузійні β -блокатори та антагоністи кальцію: лабеталол, нікардипін, клевідипін, а також гідралазін та еналаприлат, проте допускається індивідуалізація терапії відповідно до коморбідних станів та інших клінічних ситуацій.

Тромболітична терапія

Без змін залишилися рекомендації щодо застосування тромболітизму альтеплазою: препарат вводять в/в із розрахунку 0,9 мг/кг маси тіла хворого (максимальна доза 90 мг) протягом 60 хв. Перші 10% дози слід ввести болюсом протягом 1 хв. Вікно терапевтичних можливостей для альтеплази — до 3 (рівень доказовості А) або 4,5 год (рівень доказовості В) після появи симптомів ішемічного інсульту. При вирішенні питання про проведення тромболітизму лікарі мають керуватися переліком критеріїв та протипоказань до в/в застосування альтеплази.

Нова рекомендація: у пацієнтів із легким інсультом, які підходять за іншими критеріями, проведення тромболітизму альтеплазою в межах терапевтичного вікна 3-4,5 год може бути доцільним. При цьому слід оцінити співвідношення потенційної користі та ризику.

У дослідженні ECASS III не було встановлено суттєвих відмінностей між ефективністю або безпекою тромболітизму в підгрупах пацієнтів за вихідною тяжкістю інсульту: від 0 до 9, 10-19 та >20 балів за шкалою NIHSS. Пацієнти з мінімальним неврологічним дефіцитом не включалися у дослідження. Лише 128 хворих з оцінкою за шкалою NIHSS від 0 до 5 балів брали у ньому участь, але їхні дані не аналізувалися окремо. За даними міжнародного реєстру випадків тромболітизму SITS-ISTR, хороші функціональні результати (оцінка 0-1 за модифікованою шкалою Ренкіна через 3 місяці) без підвищення ризику внутрішньочерепних кроволивів спостерігалися, зокрема, у пацієнтів із легким інсультом, яких лікували в межах до 3 або до 4,5 год після появи симптомів. Схожі дані стосовно осіб із легким інсультом були отримані в реєстрі GWTG, тож експерти вирішили включити категорію пацієнтів із легким інсультом до рекомендацій.

Ще одна нова рекомендація цього розділу стосується проведення тромболітизму в пацієнтів із нейровізуалізаційними ознаками мікрокрововиливів. У хворих із невеликою кількістю (1-10) за даними МРТ, які підходять за іншими критеріями, виконання тромболітизму альтеплазою є доцільним. В осіб із великою кількістю (>10) мозкових мікрокрововиливів за даними МРТ, які підходять за іншими критеріями, внутрішньочерепне введення альтеплази може підвищувати ризик внутрішньочерепного кровоовиливу, а користь від лікування не встановлено. Тромболітизм альтеплазою не слід застосовувати в пацієнтів, які отримували низькомолекулярні гепарини в лікувальних дозах у попередні 24 год.

Нова рекомендація: ризик антитромботичної терапії протягом перших 24 год після проведення тромболітичної терапії (з наступним ендovasкулярним лікуванням або без нього) не встановлено.

Застосування антитромботичного лікування можна розглядати за наявності супутніх станів, щодо яких відома його користь, або якщо без призначення пацієнт підлягає значному ризику.

Ретроспективний аналіз даних пацієнтів з ішемічним інсультом, які послідовно перебували до інсультного центру в м. Сеул (Південна Корея), не виявив підвищення ризику геморагічних ускладнень при ранньому початку антиагрегантної або антикоагулянтної терапії (протягом першої доби) після тромболітизму альтеплазою порівняно з пізнішим початком (Jeong H.G. et al., 2016). Однак у коментарі зазначається, що це дослідження має ризики систематичних помилок включення пацієнтів.

Нова рекомендація: щодо введення тенектеплази в дозі 0,4 мг/кг єдиним в/в болюсом не підтверджено переваг або порівнянності з введенням альтеплази, але тенектеплаза може розглядатися як альтернатива альтеплазі у пацієнтів із мінімальним неврологічним дефіцитом і без масивної інтракраніальної оклюзії.

Тенектеплаза порівнювалася з альтеплазою в межах терапевтичного вікна до 6 год після появи симптомів інсульту в трьох дослідженнях фази II і одному — фази III, які були сплановані для виявлення переваг над альтеплазою. Тенектеплаза виявилася досить безпечною, але не вдалося встановити, чи дійсно вона так само або більш ефективна, ніж альтеплаза.

У наймасштабнішому випробуванні NOR-TEST за участю 1100 пацієнтів тенектеплаза в дозі 0,4 мг/кг не виявилася більш ефективною, ніж альтеплаза, але було продемонстровано порівнянні профілі безпеки та ефективності. В цьому дослідженні брали участь переважно пацієнти з мінімальним неврологічним дефіцитом (медіана оцінки за NIHSS 4 бали) та без оклюзії великих внутрішньочерепних артерій (Logallo N. et al., 2017). Слід зауважити, що, на відміну від тривалої інфузії альтеплази, тенектеплазу вводять одномоментно.

Механічна тромбектомія

Цей порівняно новий метод ендovasкулярного лікування гострого інсульту, попри високу вартість, технічні труднощі та складну історію клінічних випробувань, продовжує розвиватися. В нових рекомендаціях йому присвячено цілий розділ. Але на перше місце поставлена рекомендація, яка не залишає сумнівів у тому, що є стандартом терапії:

Рекомендація: пацієнти, що підходять як кандидати на тромболітизм альтеплазою, повинні її отримати, навіть якщо планується проведення механічного видалення тромбу мозкової артерії (клас рекомендації I, сила доказовості А).

З іншого боку, тромбектомію рекомендовано проводити якнайшвидше, не очікуючи клінічної відповіді на тромболітичну терапію.

Ця рекомендація обґрунтована численними доказами із програми вивчення ендovasкулярного лікування інсульту HERMES, яка включала 5 досліджень і показала, що функціональні наслідки лікування, так само як і при тромболітизі, обернено пропорційно залежать від часу з моменту появи перших симптомів ГП до відновлення кровотоку в ураженій мозковій артерії.

Кандидати на механічну тромбектомію із застосуванням стент-ретриверів мають відповідати таким критеріям:

- пацієнти з доінсультною оцінкою за модифікованою шкалою Ренкіна від 0 до 1;
- інсульт викликаний оклюзією внутрішньої сонної артерії або в сегменті М1 середньої мозкової артерії;
- вік ≥ 18 років;
- тяжкість інсульту за шкалою NIHSS ≥ 6 ;
- оцінка за шкалою ASPECTS (програма Alberta для оцінки ранніх КТ-змін при інсульті головного мозку) ≥ 6 ;
- лікування може бути розпочате в межах 6 год після появи симптомів.

Перелічені критерії застосовувалися у клінічних дослідженнях, які довели ефективність ендovasкулярного лікування і тому мають клас рекомендації I та рівень доказовості А. При невиконанні деяких із перелічених умов (наприклад, оцінка за ASPECTS <6 або за шкалою NIHSS <6 , оклюзія внутрішньої сонної артерії чи в інших судинних басейнах) механічну тромбектомію також можна розглядати в індивідуальних випадках, але її наслідки не вивчені в рандомізованих дослідженнях.

Як пристрої першої лінії для механічної тромбектомії рекомендовано використовувати стент-ретривери, оскільки доведено їхні переваги над такими типу MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) та іншими приладами для ендovasкулярних втручань.

Антитромбоцитарна терапія

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) залишається найдешевшею та найбільш масовим засобом для поліпшення прогнозу в ранні терміни після ГП. Без змін із керівництва 2013 р. перейшла рекомендація призначати АСК протягом 24-48 год після появи симптомів інсульту.

У тих пацієнтів, які отримали тромболітичну терапію альтеплазою, призначення першої дози АСК (300 мг)

рекомендується відстрочувати до 24 год, але можна розпочинати одразу за наявності супутніх станів, які без антиагрегантного лікування несуть значний ризик для пацієнта.

Нова рекомендація: у пацієнтів із малим інсультом подвійна антитромбоцитарна терапія (АСК + клопидогрель) протягом 21 дня, розпочата в перші 24 год, може бути корисною для ранньої вторинної профілактики інсульту в період до 90 днів після появи симптомів.

Рекомендація базується на аналізі результатів рандомізованого дослідження CHANCE, в якому подвійна терапія (АСК + клопидогрель) на 32% ефективніше запобігала повторним інсультам у перші 3 міс, ніж застосування лише АСК. У випробуванні брали участь пацієнти з легкими інсультами (≤ 3 бали за шкалою NIHSS) та транзиторними ішемічними атаками.

Антикоагулянти та гемоциліція

Як і раніше, швидка антикоагуляція з метою профілактики раннього повторного інсульту, зменшення неврологічного дефіциту або поліпшення функціональних наслідків у хворих після гострого ішемічного інсульту не рекомендується.

Ще одне підтвердження на користь цієї рекомендації, що перейшла без змін із керівництва 2013 р., надали два метааналізи, за результатами яких ургентна антикоагулянтна терапія не забезпечувала жодних переваг (Whiteley W.N. et al., 2013; Sandercock P.A. et al., 2015).

Скринінг на дисфазію та харчування

До базових рекомендацій із догляду за пацієнтами з інсультом, як і раніше, належить перевірка пацієнта на дисфагію. Надано нові рекомендації з харчування: ентральне слід розпочинати протягом 7 днів після госпіталізації. Особам із дисфагією раціонально розпочинати годування через назогастральний зонд у ранній післяінсультний період (перші 7 днів), а пацієнтам із довшим передбачуваним часом труднощів із ковтанням ($>2-3$ тижнів) рекомендовано встановлювати гастростому.

Дослідження FOOD, проведене на базі 131 лікарні у 18 країнах, показало, що збалансоване харчування хворих на інсульт асоціюється з абсолютним зменшенням смертності на 0,7%, а раннє зондове харчування знижує ризик смерті на 5,8%.

Нова рекомендація стосується впровадження заходів гігієни порожнини рота у пацієнтів з інсультом.

На думку експертів, це допоможе знизити ризик розвитку післяінсультної аспіраційної пневмонії. R.T. Sorensen et al. (2013) показали, що стандартизований скринінг на дисфагію, дієта та стандартизована гігієна порожнини рота (полоскання антибактеріальним розчином, що містить хлоргексидин) знижували ризик розвитку пневмонії (7% проти 28%) порівняно із групою історичного контролю.

Профілактика тромбозу глибоких вен

Застосування еластичних компресійних панчох у пацієнтів із гострим інсультом не рекомендоване. У знерухомлених інсультних хворих без протипоказань інтермітуюча пневматична компресія нижніх кінцівок додатково до рутинних заходів (АСК та гідратація) доцільна для застосування з метою зниження ризику тромбозу глибоких вен.

Користь гепарину в профілактичних дозах (нефракціонованого або низькомолекулярного) у знерухомлених пацієнтів із ГП не встановлена. Щодо застосування профілактичної антикоагулянтної терапії зазначено, що немає даних про доведені переваги низькомолекулярних гепаринів у профілактичних дозах перед нефракціонованим гепарином у профілактичній дозі. Низькомолекулярні гепарини зручніші у використанні, але дорожчі за звичайний гепарин. Слід пам'ятати, що профілактики тромбозу можна досягти ціною підвищення ризику кровотеч, зокрема внутрішньочерепних кровоовиливів.

Підготував **Сергій Романюк**

Із повним текстом рекомендацій англійською мовою можна ознайомитися на офіційному сайті журналу *Stroke* за посиланням: <http://stroke.ahajournals.org>

АНОНС

10 РОКІВ РАЗОМ

Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

17-19 квітня 2019 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

МВЦ, м. Київ, Броварський пр-т, 15

ІС

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НСМ

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Назустріч знаменній порі

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

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

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

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

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

З питань участі у Конгресі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18; e-mail: marketing@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

10 РОКІВ РАЗОМ

Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

ІС

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НСМ

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки:

Президента України

Кабінету Міністрів України

Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Під патронатом:

Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Національна академія медичних наук України

Організатори:

НМАПО ім. П. Л. Шупика

LMT Компанія LMT

Генеральний партнер:

Canon

17-19 квітня 2019 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

КРАЇН	35	65	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	400	800	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	15000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICAEXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO

Міжнародна фармацевтична виставка

✓

Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників

✓

Науково-практичні заходи

✓

Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

WWW.HCM.IN.UA

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Анкета читателя

✂

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Неврология, психиатрия, психотерапия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район

улиця

корпус

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

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

На какую тему?

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

✂

Здоров'я України

5

Cefavora

Цефавора



краплі оральні
100 мл

Активні речовини:
Гінкго білоба, Омела біла,
Глід

Порушення
артеріального тиску
та системи
кровообігу, що
супроводжуються
головним болем.

Цефавора

Гомеопатичний препарат

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефавора.

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

Р.п.: №UA/10843/01/01

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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

З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ

Лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом: оновлені рекомендації Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту	3
Від нейропротекції до відновлення когнітивної функції – можливості поліпшення якості життя пацієнта з порушенням мозкового кровообігу	11
Сучасні погляди на лікування ішемічного інсульту	14
Терапія коморбідного пацієнта: фокус на доказовості	27
Холіну альфосцерат – природна сполука з комплексною нейропротекторною дією	29
Альтернирующая гемиплегия детского возраста В.И. Харитонов	30
Спондилогенна та вертебробазиларна недостатність – чи існує зв'язок?	31
Синдром помірної когнітивної недостатності – шлях до деменції.	38

ПСИХІАТРІЯ

Ведення пацієнтів із психотичними розладами	13
Принципы применения психотропных лекарственных средств у детей и подростков	16
Довготривале лікування антипсихотичними препаратами при шизофренії: систематичний огляд та мережевий метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень Ying Jiao Zhao, Liang Lin, Monica Teng et al.	20
Чи можливо зберегти психічне здоров'я в сучасному світі?	22
Новітні стратегії застосування антипсихотиків	23
Сучасні досягнення та перспективи розвитку нейропсихофармакології І.А. Марценковський	24
II Науково-практична школа з питань аутизму – актуальні проблеми та шляхи їх вирішення	26
Расстройства аутистического спектра	32
Сучасний менеджмент депресивних розладів із позиції доказової медицини	39
Депрессия: лечение и ведение пациентов	45

ПСИХОТЕРАПІЯ

Школа психотерапевта: практика психокоррекції Д.В. Русланов	40
Поведенческая и когнитивно-поведенческая терапия при лечении алкогольной зависимости А.В. Копытов, Д.А. Донской, В.Н. Сидоренко	42

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Програма дій з усунення прогалин в охороні психічного здоров'я	47
---	----



ЕКСПЕРТИ ШКОЛИ



В.І. СМОЛАНКА
д.м.н., професор,
Ректор
Ужгородського
національного
університету



Ю.М. СІРЕНКО
д.м.н., професор,
завідуючий відділом
артеріальних
гіпертензій
Інститута кардіології
імені академіка
М.Д. Стражеска



Л.К. СОКОЛОВА
д.м.н., керівник
відділу клінічної
діабетології
Інститута
ендокринології та
обміну речовин
імені В. П.
Комісаренка



М.М. ОРОС
д.м.н., професор,
завідувач кафедри
неврології, нейрохірургії
та психіатрії
Ужгородського
національного
університету

НАУКОВІ НАПРЯМКИ

- Артеріальна гіпертензія;
- Інсульт: профілактика, менеджмент та наслідки;
- Головний біль: підходи діагностики, критерії та підходи до лікування;
- Підходи до діагностики люмбоішалгії та принципи терапії;
- Цукровий діабет;
- Психосоматика

ФОРМАТ ШКОЛИ ОБ'ЄДНУЄ

- лекції з основних напрямків школи
- практичні обговорення
- командні розбори клінічних випадків
- дискусії з провідними експертами з міждисциплінарних питань школи

ОРГКОМІТЕТ:

Олег Могильний +38 067 548-49-09
oleg.mogilnyy@mamo.kiev.ua
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59
manager@mamo.kiev.ua
Артем Бараннік +38 067 499-83 -31
info@mamo.kiev.ua

Здоров'я[®] України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Шановні колеги!

*Колектив редакції Медичної газети
«Здоров'я України» дякує авторам,
читачам і партнерам за плідну співпрацю.
Від імені редакційної колегії та редакційної ради
вітаємо вас із Новим 2019 роком та світлим святом
Різдва Христового!*

*Бажаємо вам, щоб прийдешній рік був щедрий
на теплі зустрічі, незабутні враження, омріяні
досягнення та злет, насичений яскравими подіями
та вагомими здобутками, довгоочікуваними
перемогами і приємними сюрпризами.*

*Нехай рік новий принесе із собою
незламність сили духу, міцність здоров'я,
родинний затишок та добробут, а прекрасні
зимові свята наповнять ваше життя
приємними емоціями та відчуттям щастя,
дарують мир, спокій і злагоду!*

*Колектив
Медичної газети «Здоров'я України»*

Здоров'я нації – здорові держави
Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
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 НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

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

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

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

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

Газету віддруковано у типографії ПП «Майстер Принт»
вул. К. Малевича, 31, м. Київ, 03150.

Підписано до друку: грудень 2018 р.
Наклад 15 000 прим.

Свідцтво KB № 14866-3837P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37633

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

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

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

Юридично підтверджений наклад.

Здоров'я України^{С R}

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**;
поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,
електронною поштою: podpiska@health-ua.com
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 375 грн
 - на 6 місяців – 750 грн
 - на 12 місяців – 1500 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

Тематичні номери

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

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

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

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

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія,
тиреологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

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

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

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

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

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

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

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

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

www.health-ua.com



ЦЕРАКСОН®

ЦИТИКОЛІН

ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



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



Достовірно збільшує вірогідність
повного відновлення пацієнтів
після ішемічного інсульту та черепно-мозкової травми^{2,3}

Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосfolіпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Завдяки такому механізму дії цитиколін покращує функціонування таких мембранних механізмів як робота іонообмінних насосів та рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін проявляє протинабрякові властивості, які сприяють зменшенню набряку мозку. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або до інших компонентів препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон® може викликати галюцинації, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспное, нудоту, блювання, епізодичну діарею, алергічні реакції, озноб, набряки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/4464/01/01, №UA/4464/01/02, №UA/4464/02/01, №UA/4464/03/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

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

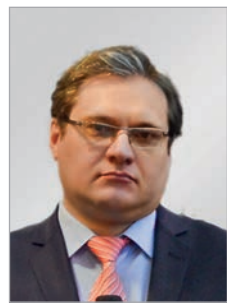
ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



Від нейропротекції до відновлення когнітивної функції — можливості поліпшення якості життя пацієнта з порушенням мозкового кровообігу

Зростання частоти судинної патології зумовлює пошук дієвих засобів для поліпшення порушених внаслідок інсульту когнітивних функцій та запобігання розвитку деменції. Привертає увагу також питання про те, чи можуть генеричні препарати бути такими ж ефективними, як оригінальні. До вашої уваги представлено огляд присвячених цим проблемам доповідей к. мед. н. В.О. Холіна, лікаря-невропатолога В.І. Пашковського та професора Н.В. Бездітко на X Міжнародній конференції неврологів, психіатрів, психотерапевтів і лікарів суміжних спеціальностей «Нейросимпозіум» (11-13 вересня 2018 року, м. Одеса).

Судинна патологія головного мозку набуває обертів та набуває характеру неінфекційної епідемії як в Україні, так і у всьому світі. Це зумовлює необхідність запроваджувати у клінічну практику нові засоби з високою ефективністю. Мозковий інсульт є третьою за частотою причиною смертності населення в розвинених країнах і призводить до найтяжчих форм інвалідизації. Від 67 до 81% інсультів мають ішемічну природу.



Із доповіддю «Інсульт та деменція: історія непростих взаємовідносин» виступив **В.О. Холін**, с. н. с., кандидат медичних наук, вчений секретар Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України (м. Київ). Вірогідність

розвитку таких серйозних розладів, як деменція та інсульт приблизно однаковий у жінок і чоловіків, але з віком ризик появи деменції підвищується. Позитивний ризик інсульту та деменції орієнтовно однаковий. У структурі смертності від неврологічних захворювань в осіб після 65 років частка інсульту та різних видів деменції становить близько 90% (Seshadri S., Wolf P.A., 2007).

Віктор Олександрович навів останні факти щодо поширеності деменції та інсульту. Так, поширеність інсульту в 6 разів більша серед осіб, що мають когнітивні порушення. Після першого інсульту деменція розвивається у 10% випадків, після другого — у 30%. Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) мають місце у 80% пацієнтів із хворобою Альцгеймера (ХА). Наявність ЦВЗ подвоює ризик патологічних змін при розвитку деменції (Pendlebury S.T., Rothwell P.M., 2009).

Для судинних когнітивних розладів характерне переважання нейропсихологічних симптомів лобної дисфункції над проявами порушення пам'яті. Розвиваються такі стани, як уповільнення реалізації реакцій, зниження ініціативності, труднощі концентрації уваги, персеверації; порушуються абстрактне мислення, програмування і структурування дій, соціальна поведінка. Може бути втрачено здатність контролювати і регулювати активність, помічати й виправляти власні помилки (стурбованість хворого станом пам'яті, здатність вчасно реагувати на помилки при виконанні тестів).

Результати метааналізу 22 госпітальних та 8 популяційних досліджень інсультних когорт свідчать, що 10% пацієнтів мали деменцію до розвитку в них інсульту, а в 10% деменція дебютувала після першого перенесеного інсульту. Більш ніж у 30% хворих нові випадки деменції виникли після другого інсульту. Раніше виявлені фактори ризику, особливо артеріальна гіпертензія (АГ), зміни в білій речовині мозку й асоційована нейродегенеративна патологія (амілоїдоз, відкладання β-амілоїду), посилюють патологічний стан і можуть призводити до інсульту. Зміни в білій речовині мозку так чи інакше створюють умови, за яких виникає інсульт, і це спричиняє розвиток деменції (Pendlebury S.T., Rothwell P.M., 2009).

Однак навіть при значних (нестратегічних) зонах порушення мозкового кровообігу

деменція може не розвиватися. У дослідженні LADIS (Leukoaraiosis And DISability) за участю 184 пацієнтів, що перенесли інсульт та спочатку не страждали на деменцію, було показано її розвиток при повторних інсультах у 7% (Poggesi A. et al., 2014). На основі отриманих даних доповідач зробив висновок, що два ймовірні механізми виникнення постінсультної деменції — наявність факторів ризику її розвитку до інсульту та патологічні причини, що сприяють її появі внаслідок судинної катастрофи, — не обов'язково взаємовиключають одне одного. Доведено взаємодію механізмів судинних факторів ризику та ХА. Є дослідження, в яких вивчали кореляцію АГ із відкладанням β-амілоїду, порушенням гематоенцефалічного бар'єра та прозапальним станом. Окрім того, інші фактори ризику (діабет, підвищення рівня гомоцистеїну, високий рівень споживання жиру, куріння) сприяють тау-гіперфосфорилюванню, внаслідок якого розвивається деменція.

Дані останніх сучасних широкомасштабних досліджень у галузі генетики вражають: шляхом вивчення геному вчені намагаються знайти ген, що відповідає за розвиток тієї чи іншої патології. Дослідники з медичної школи Бостонського університету з'ясували, що ген FOXF2 збільшував ймовірність появи інсульту через хворобу дрібних судин мозку. На їхню думку, це захворювання не лише викликає інсульт, а й виступає основним фактором ризику розвитку деменції і пов'язане з порушенням ходи та депресією (*Lancet Neurology*, 2016). Ген FOXF2 впливає на формування гематоенцефалічного бар'єра під час розвитку плоду, а в дорослому віці — на його цілісність.

Генетика, безумовно, визначає більшість особливостей появи й перебігу захворювань, проте необхідно передбачати наявність модифікованих і немодифікованих факторів ризику, оскільки це допоможе захистити пацієнта і дещо відстрочити розвиток деменції та інсульту. Добре усім відомі модифіковані фактори — це, зокрема, рівень освіти, фізична активність, контроль АГ та рівня холестерину, вживання антикоагулянтів.

Доповідач звернув увагу аудиторії на цілі медичних інтервенцій при деменції та інсульті. Передусім це забезпечення ефективної первинної та вторинної профілактики, спасіння життя, збереження та/або відновлення функцій і поліпшення якості життя.

Цитиколін — нативна речовина спрямованої дії, яку можна порівняти із селективно діючими синаптотропними засобами, що взаємодіють із рецептором за принципом мішені. Тут мішенню служить реакція переходу цитидин-5'-дифосфохоліну (біохімічна назва цитиколіну) в фосфотидилхолін (Афанасьєв В.В., 2016). Цитиколін є стабілізатором реакцій мембранного циклу Кребса, чинить захисний вплив на компоненти біологічних мембран нейрональних, гліальних та ендотеліальних клітин, сприяючи процесам відновлення мозку після інсульту, а також нейропротекції при хронічному судинному ураженні. На фармацевтичному ринку України доступний препарат Цераксон®, що містить цитидин-5'-дифосфохолін.

У країнах Західної Європи історія клінічного використання цитиколіну нараховує понад 30 років, протягом яких накопичено також значну кількість даних клінічних досліджень.

Віктор Олександрович навів дані довготривалого дослідження цитиколіну J. Alvarez-Sabin et al. (2013, 2016). Мета першої частини випробування полягала у визначенні профілю безпеки цитиколіну після ішемічного інсульту при тривалому застосуванні препарату, а друга фокусувалася на якості життя таких пацієнтів та відновленні втрачених когнітивних функцій. Це були рандомізовані дослідження, що проводилися в паралельних групах. Критерієм виключення виступала деменція до інсульту. Оцінювали велику кількість тестів у шести когнітивних доменах — це увага, пам'ять, мова, виконавчі функції, просторова орієнтація та орієнтація в часі, швидкість рухів. Дослідження показали, що тривала терапія цитиколіном (12 міс) осіб із першим ішемічним інсультом добре переносилася (частота побічних реакцій — 2,3%). Препарат підвищував вірогідність поліпшення порушених внаслідок інсульту когнітивних функцій. Друга частина випробування продемонструвала, що пацієнти з когнітивними проблемами мали нижчу якість життя через 2 роки після ішемічного інсульту порівняно з тими, у яких когнітивних порушень не було. Далі дослідники проаналізували дані хворих, що приймали та не приймали цитиколін. Терапія цитиколіном асоціювалася з вищим рівнем якості життя пацієнтів через 2 роки після інсульту, що, ймовірно, пов'язано з поліпшенням їхнього когнітивного статусу. Дослідники дійшли висновку, що знижений внаслідок інсульту когнітивний статус пацієнтів, які отримували лікування цим препаратом, через 2 роки достовірно покращувався ($p=0,005$). Тривала терапія цитиколіном по 1000 мг/добу, перорально, від 6 міс до 2 років (Цераксон® саше) достовірно підвищує порушені внаслідок першого ішемічного інсульту когнітивні функції та якість життя хворих.



Продовжуючи тему деменції у пацієнтів, що перенесли порушення мозкового кровообігу, **В.І. Пашковський**, завідувач неврологічного відділення № 1 Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова, виступив із доповіддю

«Від нейропротекції до відновлення». Актуальність проблеми б'є усі можливі рекорди, адже у більшості країн світу проблема постаріння населення диктує необхідність винайдення лікування розладів, пов'язаних із віком, серед яких домінують дегенеративні й судинні захворювання головного мозку, що призводять до розвитку виражених когнітивних порушень. За статистикою, деменція є у 10% осіб віком від 65 років і у 50% — від 85 років (Costa P.T. et al., 1996; Hebert L.E. et al., 2003). Наявні дані про те, що кількість пацієнтів із ХА та іншими деменціями збільшилася з 20,2 млн 1990 р. до 43,8 млн осіб 2016 р. (*Lancet Neurology*, 2016).

Деменція є не нозологічною формою, а синдромом, до розвитку якого може призвести ціла група різних за етіологією та патогенезом захворювань головного мозку. У літературі описано понад 100 хвороб, що спричиняють порушення когнітивних функцій, які необхідно диференціювати між собою. Передусім це нейродегенеративні патології (ХА, деменція з тільцями Леві, лобно-скоронова деменція, первинна прогресуюча афазія, кірково-базальна дегенерація), захворювання з переважним ураженням базальних гангліїв (хвороба Паркінсона, прогресуючий над'ядерний параліч, хорея Гантінгтона), судинні патології головного мозку (наслідки інсульту, мультиінфарктні стани, хвороба Бінсвангера,

прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія), поєднані судинно-дегенеративні захворювання, дисметаболічні розлади (алкоголізм, гостра й хронічна гіпоксія; печінкова, ниркова патологія та інші соматичні хвороби внутрішніх органів; оборотні когнітивні розлади — недостатність вітамінів, фолієвої кислоти, гіпотиреоз, інтоксикації ліками, солями важких металів). Нейроінфекції та демієлінізуючі захворювання нервової системи досить часто дебютують із когнітивних розладів (ВІЛ-асоційована енцефалопатія, хвороба Крейтцфельда — Якоба, наслідки менінгоенцефалітів, розсіяний склероз).

За даними, наведеними Вадимом Івановичем, судинна деменція (СД) становить 15-20% усіх випадків деменції та є другою за частотою у країнах Західної Європи і США. Але в деяких країнах світу, таких як Росія, Фінляндія, Китай і Японія, СД посідає перше місце і зустрічається частіше, ніж ХА. У 20% випадків СД нагадує за перебігом ХА, а в 10-20% вони поєднані. Сучасні фундаментальні дослідження свідчать, що судинна мозкова недостатність є одним із важливих факторів патогенезу ХА. Це гетерогенна група дементних синдромів, які виникають унаслідок різних васкулярних причин, що проявляються різноманітними змінами в мозку й призводять до своєрідних клінічних симптомів. Існують певні критерії, які дозволяють із впевненістю визначити саме СД. Насамперед це наявність самої деменції, ЦВЗ та взаємозв'язок між цими двома захворюваннями. Якщо є раннє погіршення, прогресуюче зниження пам'яті та інших когнітивних функцій, але немає відповідних змін мозку при нейровізуалізації, вогнищевих неврологічних симптомів (за виключенням когнітивних порушень) та ознак ЦВЗ за даними нейровізуалізації, діагноз СД маловірогідний.

Проблема СД є не тільки медичною, але й соціальною, позаяк це захворювання погіршує якість життя хворих і призводить до великих економічних втрат внаслідок необхідності постійного спостереження та догляду за особами з тяжкими формами СД. В Україні основне навантаження з догляду за пацієнтом лягає на його родичів. Із погіршенням стану хворого воно зростає, що призводить до погіршення психічного стану опікуна, а надалі — до появи або загострення у нього хронічних соматичних захворювань. Значимість проблеми СД визнається ще й тим фактом, що тривалість життя пацієнтів значно менша, ніж у відповідній віковій популяції осіб без деменції, а також при ХА. Летальність серед хворих із судинною формою деменції в похилому віці протягом 3 років становила 66,7%, тоді як при ХА — 42,2%, а серед одноклітків без деменції — 23,1% (Skoog I. et al., 1996). Найвищий ризик СД спостерігається в осіб із перенесеними інсультами (8,4% на рік). Деменція розвивається у 26,3% випадків через 2 місяці і у 31,8% — через 3 місяці після інсульту (Fleming K.C. et al., 1995). А смертність хворих на постінсультну деменцію в найближчі роки після інсульту утричі вища, ніж у постінсультних осіб без деменції (Міщенко Т.С., Дмитрієва О.В., 2006).

Провідну роль у формуванні деменції при судинних патологіях головного мозку відіграє ураження білої речовини мозку і базальних гангліїв, таламуса, що призводить до порушення зв'язку лобних відділів і підкіркових структур (феномен кірково-підкіркового роз'єднання). Основним патогенетичним фактором розвитку цього феномена є АГ, яка спричиняє зміни судинної стінки (мікроатероматоз, ліпогліаноз), переважно в судинах мікроциркуляторного русла. Внаслідок цього

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

виникає артеріосклероз, що зумовлює зміну фізіологічної реактивності судин. Ця судинна патологія (судинне ремоделювання) призводить до зниження перфузії, розвитку ішемії білої речовини головного мозку і множинних лакунарних інфарктів. У результаті їхнього кумулятивного ефекту відбувається втрата мозкової тканини.

Діагностика СД полягає у прижиттєвій візуалізації мозкових структур (магнітно-резонансна, комп'ютерна та позитронно-емісійна томографія головного мозку). Всі дементні когнітивні дисфункції мають бути об'єктивізовані, для цього існує набір шкал. Більшість розроблено для визначення рівня когніції, але важливим показником є оцінка якості життя на тлі когнітивних порушень. Із метою нейропсихологічного дослідження використовуються наступні інструменти: коротка шкала оцінки психічного здоров'я (MMSE), монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), шкала оцінки когнітивних функцій при ХА (ADAS-Cog), тест малювання годинника та ін. Нейрофізіологічні дослідження — електроенцефалографія (ЕЕГ), ЕЕГ-картування — метод комп'ютерного аналізу та відображення просторової організації електричної активності головного мозку, вивчення зорових викликаних потенціалів. Досить важливі біохімічні обстеження (концентрація тау-протеїну в цереброспінальній рідині у носіїв мутації APP-гену в 3 рази вища, ніж у здорових осіб) та генетичне тестування. Доведено, що на нейротрансмітерні системи впливають інгібітори холінестерази (галантамін у дозі 8–32 мг/добу, донепезил по 5–10 мг/добу, ривастигмін у дозі 2–12 мг/добу), антагоністи N-метил-D-аспартатних рецепторів (мемантину гідрохлорид по 5–20 мг/добу). Нейропротекторна терапія спрямована на збереження і підвищення життєздатності нейронів, корекцію порушень вільнорадикальних процесів, обміну кальцію.

Лікування когнітивних дисфункцій має декілька основних напрямів: це психосоціальні, поведінкові та медикаментозні методи впливу. Досі немає високоефективних способів терапії пацієнтів; для препаратів, що показали високий ступінь ефективності у доклінічних випробуваннях, не отримано подібних показників у дослідженнях за участю людей. В одному з останніх оглядів незалежних досліджень із застосуванням оригінальних препаратів, проведеному в 2017 р. групою американських вчених (Farooq M.U., Goshgarian S. et al.), наведено результати вивчення донепезилу, галантаміну та мемантину для лікування судинних деменцій. Також представлені дані рандомізованих контрольованих досліджень цитиколіну та актовегіну при судинних когнітивних порушеннях. Зокрема, у відкритому рандомізованому випробуванні показано, що тривала терапія цитиколіном у пацієнтів, які перенесли інсульт, була безпечною і сприяла більш значному порівняно із групою контролю (лікування без цитиколіну) поліпшенню когнітивних параметрів: уваги та виконавчих функцій (відношення шансів [ВШ] 1,721, $p=0,027$, через 6 місяців і 2,379, $p=0,007$, через 12 місяців) і орієнтації в часі (ВШ 1,780, $p=0,042$, через 6 місяців; ВШ 2,155, $p=0,045$, через 12 місяців) (Alvarez-Sabín J. et al., 2013). Недавнє відкрите рандомізоване дослідження в паралельних групах (цитиколіну та стандартної терапії) показало, що цитиколін сприяв вірогідному поліпшенню когнітивного статусу пацієнтів після інсульту ($p=0,005$) і підвищував якість їхнього життя ($0,67\pm 0,26$ проти $0,58\pm 0,30$; $p=0,041$; показники згідно з опитувальником EQ-5D у групах цитиколіну та стандартного лікування відповідно (Alvarez-Sabín J., Santamarina E., et al., 2016). У 12-місячному рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в паралельних групах (актовегіну й плацебо) було продемонстровано, що зміна показника за шкалою ADAS-Cog+ становила -6,8 для групи актовегіну й -4,6 — плацебо (різниця -2,3; 95% довірчий інтервал; $p=0,005$). Тобто актовегін вірогідно поліпшував когнітивну функцію (Guekht A. et al., 2017).

На завершення доповіді В.І. Пашковський наголосив, що медикаментозне лікування є одним із компонентів у комплексі заходів, що включають активну фізичну, психологічну і соціальну реабілітацію.



Фармацевтичний ринок пропонує споживачеві достатню кількість лікарських засобів, що містять одну й ту саму діючу речовину. Один серед препаратів-аналогів є оригінальним, а всі інші — його копії, тобто генерики. Оригінальні препарати, як правило, коштують дорожче, і цьому є пояснення. Оригінальний препарат — це абсолютно нова розробка фармацевтичної компанії, на створення та виведення на ринок якої йде багато років кропіткої праці і чимало коштів — у сучасних умовах близько 15 років та 2,5 млрд доларів. Щоб зробити обґрунтований вибір між оригінальним препаратом і його копіями, лікар повинен чітко уявляти, в чому полягає різниця між ними.

Розібратись у цьому питанні без участі фармаколога важко. Саме тому Н.В. Бездітко, професор Національного фармацевтичного університету (м. Харків) виступила з доповіддю «Взаємозамінність лікарських засобів: погляд клінічного фармаколога».

З позиції фармакології та біохімії препарат цитиколін є, без сумніву, дієвим, адже це ендогенний нуклеозид, що за хімічним складом являє сполуку цитидину і холіну. Основна фізіологічна роль ендогенного цитидину-5'-дифосфохоліну (цитиколіну) зводиться до участі в синтезі структурних фосфоліпідів клітинних мембран, що має особливе значення для нормального функціонування нервової тканини. Крім того, цитиколін є також донатором холіну, який використовується клітинами нервової системи для синтезу ацетилхоліну — одного із ключових медіаторів нервової системи, та донатором цитидину, необхідного для синтезу нуклеотидів.

Якщо підвищується потреба в ацетилхоліні (наприклад, при впливі пошкоджувального фактора), в умовах погіршення його доставки до нервової системи через зниження кровотоку джерелом синтезу медіатора стає фосфатидилхолін із клітинних мембран. При цьому настають незворотні зміни в мембрані нейрона, що призводить до загибелі клітин та збільшення зони пошкодження. Цей процес отримав назву «автоканібалізм». У такій ситуації надходження в організм екзогенного цитиколіну у вигляді лікарського засобу в буквальному сенсі «рятує» клітинні мембрани, а отже і нервові клітини, від руйнування. Завдяки надходженню субстрату ззовні можна підтримати рівень синтезу медіатора, зберегти структуру та функції мембрани й запобігти подальшому пошкодженню сусідніх клітин. З урахуванням молекулярних механізмів стає зрозуміло, що в умовах ішемії, хронічних когнітивних порушень застосування цитиколіну забезпечує позитивний вплив на клінічний стан хворого.

Зниження вивільнення ацетилхоліну і порушення холінергічної передачі — важливі фактори розвитку когнітивного дефіциту. При окисненні холіну утворюється бетаїн — донатор метильних груп в енергетичних реакціях центральної нервової системи. Цитиколін сприяє збільшенню утворення медіатора допаміну, до того ж він здатен підвищувати кількість циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників — важливого фактора нейрорепарації при інсульті (Шавловська О.А., 2014; Saver J.L., 2008; Савустяненко А.В., 2014).

Оригінальний препарат цитиколіну — Цераксон®. Поряд із ним на фармацевтичному ринку України, з урахуванням лікарської форми та дозування, наявні ще 43 лікарських препарати (ЛП) під 16 торговими назвами, які містять цитиколін як діючу речовину. Але не кожний цитиколін — Цераксон®. Стратегія щодо зменшення вартості бюджетних витрат на ЛП є світовою, тому в усіх без винятку країнах збільшується кількість генериків. Лікарям і пацієнтам добре відомо, що генерики дешевші за оригінальні препарати. Проте в чому

ще полягають відмінності між ними? Для прийняття обґрунтованого рішення про заміну оригінального лікарського засобу на генерик у кожному конкретному випадку лікар має чітко уявляти, що таке генерик і чим він відрізняється від оригінального препарату.

Згідно з нормативними документами МОЗ України, оригінальний (інноваційний) ЛП — це препарат, який вперше у світі зареєстрований на основі повної документації, що стосується його ефективності, безпеки та якості (повного реєстраційного дос'є). Генеричний ЛП (генерик, взаємозамінний; далі — генерик) — це лікарський засіб, який має такий самий кількісний та якісний склад діючих речовин і таку ж лікарську форму, що й референтний препарат, і чия взаємозамінність із референтним препаратом доведена відповідними дослідженнями. Різні солі, прості та складні ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини вважаються однією і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та ефективності. Ці визначення повністю узгоджуються з міжнародними документами — положеннями ВООЗ, FDA, лікарськими законодавствами інших країн. Наявність повного комплексу доклінічних (*in vitro* та *in vivo* на лабораторних тваринах) і клінічних (за участю здорових добровольців і різних контингентів пацієнтів) — основна відмінність оригінального цитиколіну (препарат Цераксон®).

Для генеричних ЛП за чинним законодавством (як українським, так і міжнародним) проведення доклінічних та клінічних перед- і постреєстраційних досліджень не потрібне. Це дозволяє істотно знизити витрати на створення препаратів-генериків. Таким чином, доказова база ефективності та безпеки цитиколіну — це доказова база препарату Цераксон®, яка не може бути автоматично перенесена на будь-який із його генериків.

Основною проблемою виведення генерика на ринок є документальне підтвердження його відповідності оригінальному препарату за біоеквівалентністю. На сьогодні в Україні виробник може зареєструвати ЛП такими способами:

- за повним дос'є;
- за біоеквівалентністю (дослідження біодоступності за участю здорових добровольців);
- за біоеквівалентністю (фармацевтична еквівалентність);
- за результатами порівняльних клінічних досліджень з обмеженим контингентом пацієнтів;
- за літературною довідкою.

Фармацевтична еквівалентність передбачає, що оригінальний і відтворений лікарський засіб містять одну й ту саму активну субстанцію в однаковій кількості та лікарській формі. Але вона не враховує порівняння за ізомерним складом. Відомо, що різні ізомери (а у цитиколіну їх декілька) можуть відрізнятися за ефективністю і безпекою.

При реєстрації ЛП допускаються відмінності між оригінальними і генеричними лікарськими засобами щодо допоміжних речовин. І саме за їх складом та якістю генерики можуть суттєво відрізнятися як один від одного, так і від оригінального препарату. Водночас фармацевтам добре відомо, що склад і якість допоміжних речовин значно впливають на міцність, розчинність таблеток, час вивільнення діючої речовини, її стабільність при зберіганні, а відповідно — на клінічну ефективність та безпеку ЛП. Це особливо важливо для цитиколіну з урахуванням того факту, що саме допоміжні речовини становлять основну масу таблетки (біля 90%).

Біологічна еквівалентність передбачає, що фармацевтично еквівалентні препарати мають порівнянну біодоступність — швидкість і ступінь всмоктування діючої речовини у системний кровотік. Біоеквівалентність встановлюється в експериментальних дослідженнях за участю обмеженої кількості здорових добровольців. При цьому, за регламентом ВООЗ і ЄС, допускається розходження в показниках біодоступності оригінального препарату і його генерика в межах $\pm 20\%$ (відповідно, різниця між окремими препаратами може сягати 40%). Оцінка біоеквівалентності є досить складним і дорогим дослідженням, тому далеко не для всіх генеричних препаратів вона проведена.

Доведена біоеквівалентність генерика оригіналу з високим ступенем ймовірності дозволяє припускати, але не гарантує рівну терапевтичну еквівалентність. Біоеквівалентність вивчається за участю здорових добровольців при одноразовому введенні максимальної терапевтичної дози. У пацієнтів із хронічними захворюваннями, в осіб похилого віку на показники біодоступності (а відповідно, на активну дозу препарату в загальному кровотоку) можуть впливати численні чинники.

Терапевтична еквівалентність — однакова клінічна ефективність і безпека ЛП, що містять однакову діючу речовину — встановлюється при проведенні прямих порівняльних клінічних досліджень. У США і ЄС за результатами таких досліджень генерику, який продемонстрував терапевтичну еквівалентність з оригіналом, присвоюється код А. Генерики, які з різних причин на даний час не можна вважати терапевтично еквівалентними оригінальним препаратам, мають код В. Генерики з кодом А визнаються взаємозамінними препаратами і вносяться у спеціальний довідник — «Помаранчеву книгу». В Україні нині існує аналог «Помаранчевої книги» — «Довідник еквівалентності лікарських засобів» — перше у країні видання, що на підставі документації, наданої до Фармцентру МОЗ України, інформує, які саме генеричні ЛП на нашому фармацевтичному ринку мають біоеквівалентність оригіналу.

Література

1. Seshadri S., Wolf P.A. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study // Lancet Neurol. — 2007. — 6 (12). — P. 1106–1114.
2. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. — 2009. — 8 (11). — 1006–1018.
3. Poggesi A., Gouw A., van der Flier W. Neurological abnormalities predict disability: the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) study // J Neurol. — 2014. — 261 (6). — P. 1160–1169.
4. Neurology Working Groups of CHARGE Consortium, SIGN, and ISGC. Identification of additional risk loci for stroke and small vessel disease: a meta-analysis of genome-wide association studies // Lancet Neurol. — 2016. — 15 (7). — P. 695–707.
5. Афанасьев В.В. Клиническое применение цитиколлина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов-эффекторов // Медицина неотложных состояний. — 2016. — 1 (72). — P. 46–50.
6. Alvarez-Sabín J., Ortega G., Jacas C., et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // Cerebrovasc Dis. — 2013. — 35 (2). — P. 146–154; doi: 10.1159/000346602.
7. Alvarez-Sabín J., Santamarina E., Maisterra O., et al. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke // Int J Mol Sci. — 2016. — 17 (3). — P. 390.
8. Costa P.T., Williams T.F., Allbert M.S., et al. Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias (Clinical Practice Guideline, Number 1, Agency for Health Care Policy and Research, U.S. Department of Health and Services, AHCPR Publication No. 97-0702, 1996). — Washington DC: AHCPR.
9. Hebert L.E., Scherr P.A., Bienias J.L., et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census // Archives of Neurology. — 2003. — 60 (8). — P. 1119–1122.
10. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S., et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // Lancet. — 1996. — 347 (9009). — P. 11–301.
11. Fleming K.C. et al. Dementia: Diagnosis and evaluation // Mayo Clin Proc. — 1995. — 70. — P. 1093–1107.
12. Мищенко Т.С., Дмитриева Е.В. Сосудистая деменция: диагностика, лечение и профилактика // Международный неврологический журнал. — 2006. — 2 (6).
13. Farooq M.U., Min J., Goshgarian C., Gorelick P.B. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment // CNS Drugs. — 2017. — 31 (9). — P. 759–776.
14. Шавловская О.А. Цитиколлин — новые терапевтические возможности // Лечащий врач. — 2014. — № 10.
15. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev Neurol Dis. — 2008. — 5 (4). — P. 167–177.
16. Савустяненко А.В. Цитиколлин: механизм действия и клиническая эффективность при лечении ишемического инсульта, хронических цереброваскулярных расстройств и травматического повреждения головного мозга // Международный неврологический журнал. — 2014. — № 2.

Підготувала **Тетяна Антонюк**

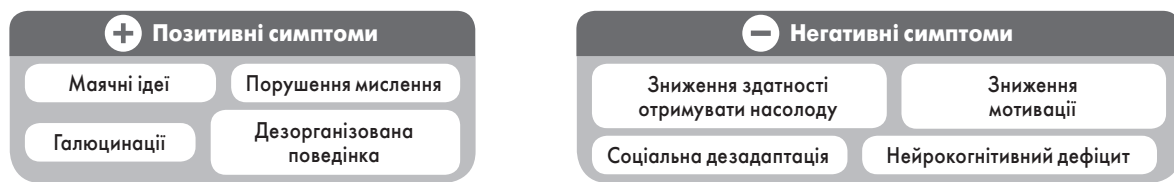
Стаття друкується за підтримки
ТОВ «Такеда Україна».

UA/CIT/1218/0038

Ведення пацієнтів із психотичними розладами

До вашої уваги представлене графічне узагальнення рекомендацій щодо ведення пацієнтів із психотичними розладами. Наведена інфографіка є демонстраційною та необов'язковою для застосування у клінічній практиці.

Термін «психоз» охоплює сукупність проявів, які включають «позитивні» (галюцинації, маячні ідеї) та «негативні» симптоми (зниження здатності отримувати насолоду та мотивації).



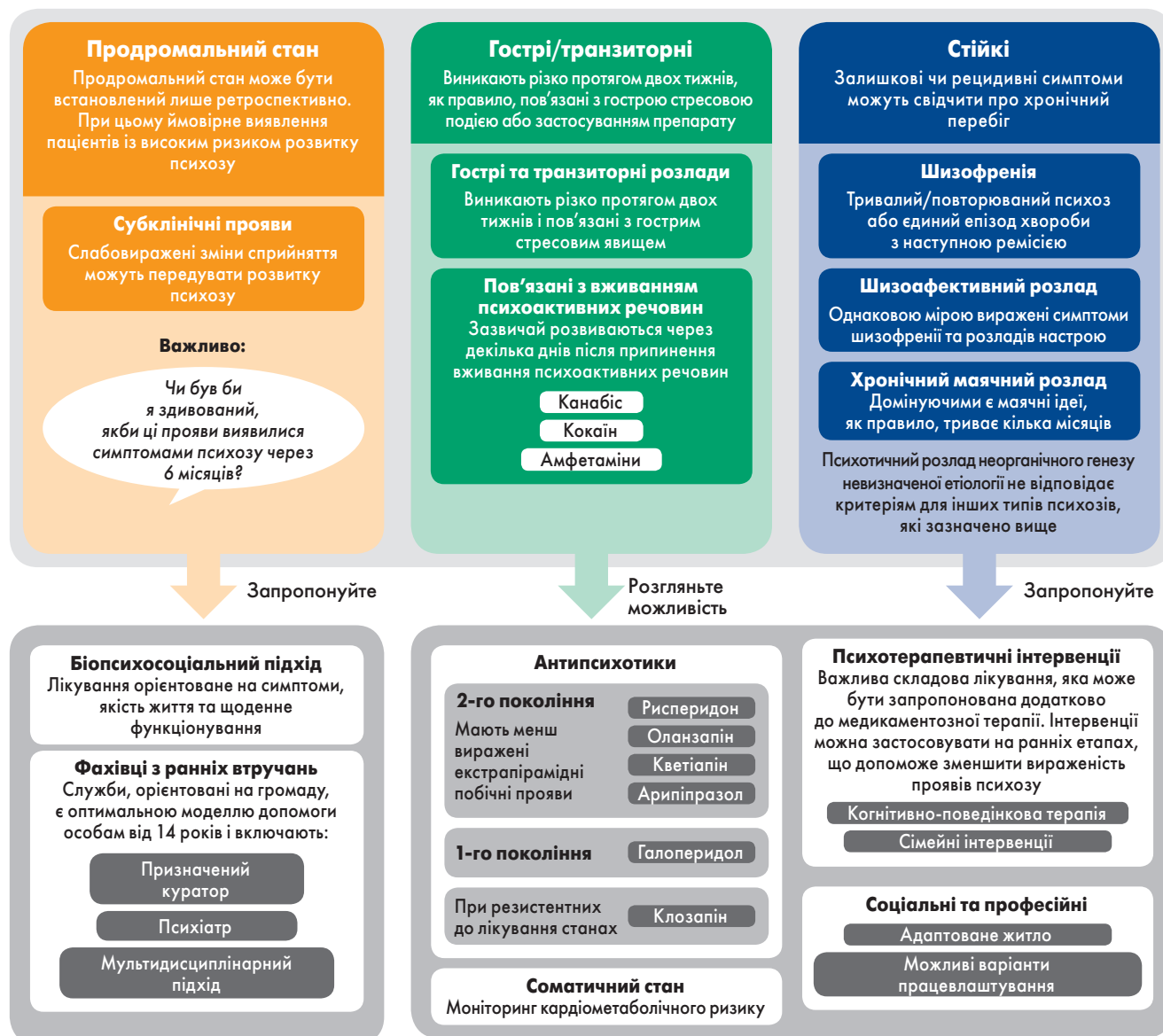
Диференційна діагностика позитивних симптомів

Позитивні симптоми психотичних розладів дуже різняться між собою і можуть проявлятися при інших патологіях, дефіцитарних станах та інфекційних захворюваннях



Ведення пацієнтів із психотичними розладами

Рекомендоване раннє звернення до фахівців. Однак за випадків, які потребують тривалого спостереження, можна розглянути надання допомоги на первинній ланці.



Еголанза

оланзапін



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

Показання

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

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

Побічні реакції. Сомніливість, збільшення маси тіла, підвищення рівня пролактину, холестерину, глюкози і тригліцеридів в крові, підвищення апетиту, запаморочення, астения, стомлюваність та інші.

Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря.

P.L.N. № UA/1344/01/01. № UA/1344/01/02.

КЕТИЛЕПТ®
кветіапін



Склад та форма випуску:
табл. в/плів. оболонкою 25 мг білістер, № 30
табл. в/плів. оболонкою 100 мг білістер, № 30
табл. в/плів. оболонкою 200 мг білістер, № 30

Показання

- Лікування шизофренії
- Лікування біполярних розладів, включаючи: маніакальні епізоди від помірного до важкого ступеня, пов'язані з біполярними розладами; великі депресивні епізоди, пов'язані з біполярними розладами
- Профілактика рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами, у яких маніакальні напади піддавалися лікуванню кветіапіном

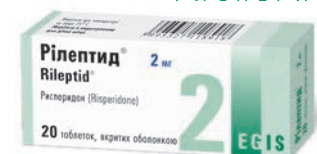
Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; одночасний прийом інгібіторів цитохрому P450 3A4.

Побічні реакції. Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астенія, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія.

Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря.

Р.Л. №UA/8157/01/01-03.

Рілептид®
РИСПЕРИДОН



**Склад
та форма випуску:**
табл. в/о 2 мг
блістер, № 20

Показання

- Лікування шизофренії та інших психічних розладів (у тому числі підтримуюча терапія)
- Лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах
- Короткочасне лікування вираженої агресії або тяжких психічних симптомів у пацієнтів з деменцією при існуванні загрози заподіяння шкоди собі чи іншим
- Симптоматичне лікування зухвалих опозиційних розладів або інших розладів соціальної поведінки у дітей, підлітків та дорослих з розумовим розвитком нижче середнього або з розумовою відсталістю, які мають прояви деструктивної поведінки
- Симптоматичне лікування аутичних розладів у дітей віком від 5 років, у яких симптоми варіюють від гіперактивності до роздратованості

Протипоказання. Гіперчутливість до активного компонента або до будь-якої допоміжної речовини у складі препарату.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляється, є паркінсонізм, головний біль та безсоння.

Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/4044/01/02

Інформація для професійної діяльності фахівців в області охорони здоров'я.
Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Представництво «ЕПС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Г.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Сучасні погляди на лікування ішемічного інсульту

1-3 листопада 2018 р. у Києві успішно пройшов IV Національний конгрес «Інсульт та судинно-мозкові захворювання», у межах якого провідні спеціалісти з України, Чехії, Литви, Ізраїлю та Південно-Африканської Республіки висвітлювали сучасний стан проблеми лікування гострого порушення церебрального кровообігу та основні аспекти профілактики й реабілітаційно-відновлювальних програм після ішемічного інсульту. До вашої уваги представлено огляд доповідей професора М.Є. Поліщука, професора С.П. Московка та професора В.М. Міщенко, присвячені сучасним стратегіям лікування ішемічного інсульту.



Доктор медичних наук, професор **Микола Єфремович Поліщук**, Президент Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація боротьби з інсультом», член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України виступив на пленарному засіданні конгресу, присвяченому актуальним питанням сучасної терапії інсультів. У своїй доповіді «Реперфузія — основа лікування інсультів» він привернув увагу слухачів до того, наскільки кора головного мозку чутлива до недостатності кровотоку, а також наскільки важлива правильна організація допомоги пацієнту з інсультом. Передусім лектор зробив акцент на тому, що ефективна та якісна реперфузія — це основа лікування ішемічного інсульту.

Доповідач навів ключові етапи, швидкість і якість виконання яких впливають на успішність лікувальних заходів при інсульті:

1. **Забезпечення адекватних гемодинамічних параметрів.** Артеріальна гіпертензія і помірна гіперволемія є своєрідною профілактикою розширення зони напівтіні при ішемічному інсульті. Важливим фактором є нормальна осмолярність плазми і нормоглікемія як профілактика набряку мозку.
2. **Своєчасна діагностика інсульту** (або підозра на дане захворювання).
3. **Терміновий зв'язок з інсультним центром.**
4. **Транспортування пацієнта до інсультного центру.**
5. **Візуальна діагностика:** комп'ютерне томографічне (КТ) дослідження, КТ-ангіографія (пряма церебральна артеріографія при відкритому втручанні).
6. **Прийняття рішення з питань поновлення кровотоку.**

Встановлено, що 80% інсультів виникають у результаті гострої тромботичної оклюзії судин. При невисокому розташуванні тромбу можлива його пряма екстракція. Якщо тромб до 0,7-1 см довжиною, може бути ефективним тромболізис. Важливі умови для проведення тромболізу: терапевтичне вікно 3-4,5 години, відсутність протипоказань. Перспективними є ендovasкулярні технології: тромбекстракція, тромбаспірація. При їх застосуванні терапевтичне вікно збільшується до 6-12 годин і більше, при цьому можна вводити тромболітики. Лектор висловив надію, що в Україні найближчим часом тромболізис, ендovasкулярні технології та стентування стануть доступнішими при лікуванні пацієнтів із гострими інсультами.

Мозок — це час. На сьогодні стандартом допомоги в найгострішій стадії інсульту є тромболітики та ендovasкулярні технології. Відновлення перфузії мозку може зменшити зону інфаркту або зупинити її поширення.

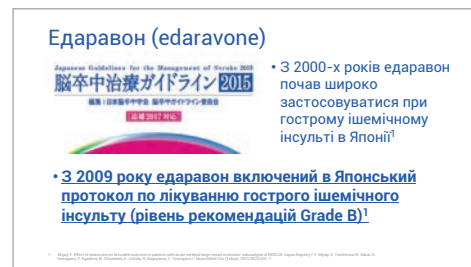
Системна тромболітична терапія рекомбінантним тканинним активатором плазміногену (рТАП) при лікуванні інсультів використовується понад 20 років. Вона має ряд обмежень, одним з яких є невисоке терапевтичне вікно. Ефективність процедури — близько 50%;

сьогодні у світі тромболізис застосовують орієнтовно у 30-35% випадках ішемічних інсультів. При цьому розширюються показання до використання цієї процедури. Однак при масивному тромбозі існує високий ризик розвитку геморагічної трансформації ішемічного інсульту.

Механічна ендovasкулярна реканалізація — це контрольована реперфузія. Переваги методу: розширюється терапевтичне вікно, зменшується кількість ускладнень. Ефективність ендovasкулярного лікування порівняно із тромболізом через 90 днів: 60 та 30% відповідно. Микола Єфремович ще раз підкреслив, що реперфузія є основою терапії ішемічного інсульту. Головне — дати мозку кисень. Інші види лікування спрямовані на зменшення зони напівтіні. Мета — зменшити ушкодження навколо ділянки інфаркту.

Ішемія при інсульті спричиняє складну динамічну відповідь у вигляді ексайтотоксичності, мітохондріальної дисфункції та оксидативного стресу. Ці механізми викликають ушкодження нейронів і глії. Ексайтотоксичність і підвищення рівня кальцію в зоні ішемії — основні фактори, що сприяють загибелі клітин при ішемії на ранніх стадіях за відсутності надходження поживних речовин до нейронів. Порушується градієнт концентрації іонів, що призводить до надмірного виділення збуджувальних амінокислот, в основному глутамату. Це викликає вхід Ca^{2+} у клітини і запусकाє метаболічні процеси, пов'язані з апоптозом і некрозом.

Першим етапом при лікуванні інсульту має бути поновлення перфузії мозку, потім необхідно подіяти на вищевказані механізми пошкодження мозку при ішемії. **І тут, на переконання Миколи Єфремовича, для захисту клітини від ішемії час застосувати новий лікарський засіб, що нещодавно вийшов на ринок України. Це Ксаврон — генерик японського препарату Radicut, діючою речовиною якого є едаравон.** Його ефективність доведено при використанні більш ніж у 100 клініках Японії. Препарат зареєстрований у США та Японії. З 2001 р. едаравон почав широко застосовуватися в Японії при гострому ішемічному інсульті після проведення багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. З 2009 р., завдяки своїй високій ефективності, едаравон включений в Японський протокол з лікування гострого ішемічного інсульту (рівень рекомендацій Grade B). Едаравон затверджений у США для терапії бічного аміотрофічного склерозу (БАС) у 2017 р. Зараз там ведуться роботи, щоб зареєструвати едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту.



Оригінальний едаравон випускається в Японії під назвою Radicut, в США — під назвою Radicava. Відомо, що понад 70% медикаментів у США — це генерики. Генеричні препарати рятують людей у багатьох країнах.

Ксаврон — український едаравон. Він впливає на усі ті ланки патології, які запускає ішемія. Препарат нейтралізує етапи ішемічного каскаду:

- блокує NMDA-рецептори;
- зменшує надходження Ca^{2+} у клітину;

- блокує активацію NO-синтази й опосередковано блокує виділення медіаторів запалення;

- зменшує адгезію клітин на ендотелії;
- збільшує виробництво ендотеліального NO;
- поглинає вільні радикали.

Кардіологам вже давно відомо, що ендотеліальний оксид азоту відіграє важливу роль при серцевій недостатності, ішемії: зменшує перевантаження кальцієм і перекисне окиснення ліпідів. Тобто едаравон діє на всі ланки, які запускаються внаслідок ішемії. Це блокатор етапів ішемічного каскаду для ранньої емпіричної терапії гострого ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки. За даними реєстраційного дослідження (Otomo E. et al., 2003), при оцінці статусу пацієнтів через 3 місяці після події було продемонстровано, що у разі призначення едаравону в перші 24 години у кожного 3-го пацієнта спостерігали повну відсутність постінсультних неврологічних наслідків — 0 балів за шкалою Ренкіна. Кожний 2-й хворий на гострий ішемічний інсульт, який отримав едаравон у перші 72 години, мав сприятливий результат за шкалою Ренкіна (0-1 бал).

У всіх групах пацієнтів, яким був призначений едаравон, на 90-й день показники були кращими, ніж при використанні базисної терапії. Цей препарат має потужну доказову базу для застосування при гострому ішемічному інсульті. Едаравон підвищує частоту досягнення ранньої реканалізації після проведення тромболізу (Kimura K. et al., 2012): удвічі частіше досягається рання реканалізація судин при одночасному призначенні з тромболітиками.

Схема застосування едаравону при ішемічному інсульті: 2 ампули по 20 мл на добу (60 мг/добу). Одна ампула розчиняється у 100 мл фізіологічного розчину, вводиться вранці та ввечері з інтервалом 12 годин у вигляді інфузії протягом 30 хвилин. Повний курс лікування — 14 днів.

Підсумовуючи свою доповідь, професор М.Є. Поліщук наголосив, що препарат Ксаврон є ефективним блокатором етапів ішемічного каскаду для ранньої емпіричної терапії гострого ішемічного інсульту і транзиторної ішемічної атаки.



Завідувач кафедри нервових хвороб із курсом нейрохірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор **Сергій Петрович Московко** виступив як незалежний експерт і представив огляд міжнародних наукових публікацій, присвячених едаравону.

У своїй лекції «Застосування едаравону в різних сценаріях ведення хворих із гострим ішемічним інсультом» Сергій Петрович відзначив складність механізму оксидативного стресу та набряку мозку при ішемічному інсульті. Хоча він і не став розповідати про нюанси циклу Кребса або реакції Фентона, все ж таки звернув увагу присутніх, що реакція Фентона має відношення до генерації вільних радикалів. Коли виникає ішемія і припиняється постачання глюкози для енергетичного забезпечення клітин, для функціонування

мембранних насосів і всіх тих механізмів, які роблять так, щоб мозок працював, виникає ціла низка проблем: те, що називається ексайтотоксичністю, або ішемічним каскадом. Один процес тягне за собою інший.

Кальцієвий інфлюкс через проблеми із мембранними насосами викликає пошкодження мітохондрій, що мають шалений запас кальцію. Але шойно зовнішній кальцій надійшов до мітохондрій, мембран, вивільняються внутрішні запаси, і тоді вже розвивається каскад, який неможливо зупинити. Пошкоджуються мітохондрії, руйнуються білки, страждає ядро клітини. У цей самий момент розпочинається викид великої кількості активних форм кисню (ROS) найрізноманітнішого гатунку — жиротворозчинних кисневих радикалів. Вмикається так званий арахідоновий каскад. Наслідками всього цього є, по-перше, смерть клітини, а по-друге — набряк мозку.

Усі функції мозку реалізуються за рахунок так званої нервово-судинної одиниці, де всім керує нейрон — пулом астроцитів, клітин ендотелію дрібних судин. Нейрон сам регулює кровотік, коли йому потрібно підживитися, щоб здійснювати властиві йому функції. Таким самим чином він активно утримує й гематоенцефалічний бар'єр. Ситуація дуже нагадує принцип роботи електричного замка. Це дуже ефективно працює: «клап» і закрито, все у безпеці. Але якщо вимкнути електрику, то все ламається. Так і нейрон — він вимикається, припиняє працювати. І все навколо нього розвалюється. Як наслідок, виникають набряк, пошкодження гематоенцефалічного бар'єра, міграція нейтрофілів, що викликає вторинне запалення. Це вже інший каскад, другого рівня. Все, що відбувалося досі, було всередині нейрона, таке складно побачити. А от пізніші етапи каскаду можна: і набряк за допомогою нейровізуалізації, і запалення, зокрема при патоморфологічному дослідженні, аби зрозуміти, що там відбувається. А кінцевим результатом є прискорення клітинної смерті.

Дуже важливий момент, і на ньому наголошують дослідники, зокрема К. Watanabe, який багато років присвятив саме вивченню едаравону і механізмів його дії у тварин і людей, — нітритний/нітратний стрес, роль оксиду азоту. Останніми роками багато уваги приділяється ендотеліальній дисфункції. Оксид азоту відіграє велику роль у регуляції тонуусу судин. У процесі церебральної ішемії виробляється багато як оксиду азоту, так і піроксинітриду, аніона, який містить чимало кисневих атомів. При цьому порушується та стимулюється функція NO-синтази. Їх три: індукована (iNOS), яка знаходиться в різних частинах клітини, ендотеліальна (eNOS) і нейрональна (nNOS) NO-синтази. Якщо активується eNOS, це веде до більш швидкого розвитку набряку; якщо nNOS — до швидшої загибелі нейрону; якщо iNOS — до всього разом, і це додатково викликає міграцію нейтрофілів. Стимуляція eNOS призводить до вазодилатації і парезу судин на тлі парезу авторегуляції. Авторегуляція дуже важлива для життя мозку.

Хімічні та біологічні властивості едаравону. Сергій Петрович зазначив, що, згідно з даними К. Watanabe (2017), едаравон працює в умовах, дуже наближених до фізіологічної рН. Фізіологічна рН організму — 7,4, а едаравону — 7,0. Це означає, що коливання кислотно-лужного балансу не можуть порушити дію препарату, що важливо. Едаравон існує у вигляді суміші 2 форм — нейтральної молекули й аніона. Обидві форми, більше аніони, здатні працювати як скавенджери («сміттяри») — віддають зайвий електрон активним кисневим радикалам, що потім дезактивуються. Дуже важливо, що едаравон, за результатами досліджень на тваринах та *in vitro*, продемонстрував свою активність відносно різних компонентів активних радикалів: тих, які знаходяться в мембранах (жиророзчинних), і тих, що перебувають у плазмі, — водорозчинних. Він однаково

¹ Japanese Guideline for the Management of Stroke 2015. Miyaji Y. Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE-Japan Registry / Y. Miyaji, S. Yoshimura, N. Sakai, H. Yamagami, Y. Egashira, M. Shirakawa, K. Uchida, H. Kageyama, Y. Tomogane // Neurol Med Chir (Tokyo), 2015; 55 (3): 241-247.

працює з обома видами. Це означає, що едаравон належить до категорії справжніх антиоксидантних препаратів.

Важиво те, що едаравон легко проникає у мембрани і всередину клітини. Є дані, що едаравон має таку ж проникну здатність, як і пропранолол. Останній, як відомо, діє дуже швидко. Це означає, що едаравон стрімко проникає у клітину і впливає на ключові механізми патологічного процесу та, як наслідок, на ланки ішемічного каскаду при інсульті.

Отже, едаравон діє і у плазмі, і в тканині. Препарат працює як антиоксидант у співдружності з іншими відомими класичними природними антиоксидантами — вітаміном С і Е. Всі пам'ятають історію з аскорбіновою кислотою і вітаміном Е. Вони спалахнули, як зірка в кардіології, геронтології та косметології, і погасли. Їхньої сили недостатньо для «самостійної роботи». Що робить едаравон? Він не конкурує з ними, а працює у спільному ансамблі. Це фізіологічно важливо.

Якщо говорити про механізм дії едаравону, він спрямований на глутаматну ексайтотоксичність, запобігання кальцієвому інфлюксу. Доведено, що препарат зменшує: пошкодження гематоенцефалічного бар'єра; тенденцію до розвитку набряку мозку; міграцію нейтрофілів, впливаючи на вторинне запалення, а також на оксидативний і нітритний/нітратний стреси.

Потенційні цілі, що передбачаються при застосуванні едаравону:

- зниження активності кисневих радикалів у нейронах;
- зменшення радикально-токсичної дії на ендотелій мозкових судин.

Це вже 2 точки прикладання — те саме, але у різних місцях, — вплив на нервову тканину й ендотелій мозкових судин:

- скорочення проникності гематоенцефалічного бар'єра та тенденції до набряку;
- зниження міграції лейкоцитів у зону ішемії та активності вторинного запалення;
- зменшення розміру ішемічної пенумбри;
- зменшення перетворення пенумбри на реально загиблу мозкову тканину.

Таким чином, збільшується вірогідність функціонального відновлення після інсульту.

Професор С.П. Московко зазначив, що наявні якісні та досить актуальні дані щодо застосування едаравону одночасно із проведенням тромболітизму. Він запропонував присутнім уявити ситуацію, коли у пацієнта з гострим інсультом здійснюється підготовка до проведення цієї процедури. Знаючи про те, що у хворого все одно буде радикальний стрес, для уникнення додаткових ускладнень йому краще відразу ж ввести едаравон. Результати дослідження К. Kimura et al. (2012) показали, що вихід пацієнта з інсульту за умови введення едаравону одночасно із тромболітизмом супроводжується поліпшенням функціональних показників. Оцінка, нагадав лектор, завжди проводиться на 90-й день. Згідно з даними дослідження, на 90-й день функціональний статус хворих, які отримували рТАП і едаравон, був на третину (тобто на 30%) кращим, ніж тільки рТАП. При цьому групи були однорідними.

Лектор озвучив місце едаравону в практиці фахівців, що займаються лікуванням гострих інсультів:

1. Комбінована терапія Ксавроном і системний тромболісис або тромболісис + механічна тромбоекстракція. Слід звернути увагу, що при проведенні механічної тромбоекстракції ризик отримати реперфузійний феномен вищий, ніж при тромболісисі (ймовірність 100%). Тромбоекстракцію роблять у межах від 6 до 24 годин. У судині наявний величезний тромб, який не вдалося розмити тромболітиком. У цю зону ішемії буде пущено кров, і це призведе до стану реперфузійного пошкодження, з яким потрібно щось робити. Сергій Петрович зазначив, що в таких ситуаціях введення Ксаврону перед процедурою є своєрідною профілактикою. Коли в зоні ішемії буде відновлений приплив крові, з нею надійде едаравон, який вбереже від надмірного набряку та вторинного запалення. У цих випадках застосування Ксаврону із тромбоекстракцією не менш перспективне, ніж його комбінування із тромболісисом.

2. Терапія пацієнта едаравоном за межами терапевтичного вікна, коли після початку інсульту минуло більш ніж 6 годин. У цей період вже немає можливості впливати на інші шляхи зниження інтенсивності смертельного каскаду. Тут є доречним застосування Ксаврону.

3. Клінічні ознаки прогресуючої загрози набряку мозку. Він може проявитися через 12-24 години або навіть пізніше. У цих випадках можна застосувати швидко допомогу — не тільки маніт (манітол), а саме Ксаврон.

4. Коли є клінічні ознаки реперфузійного феномена. Наприклад, це може бути при тромбектомії (див. вище). Буває, що при тромболісисі безпосередньо результат отримати не вдається. Але через 3-6 годин пацієнта починає трясти, у нього рухається рука. Реперфузійний феномен відбувся, проте він більш загрозливий, ніж сама зона ішемії. Саме для запобігання таким ситуаціям чи для лікування, якщо вони трапляються, необхідний Ксаврон.

І, наостанок, ще одне міркування. Відомо, що згадані вище оксидативний та нітритний каскади (стреси) є доволі універсальними механізмами реагування на пошкодження тканин чи їхню ішемію. Тобто, незалежно від первинного механізму ураження, у тканинах (зокрема у мозку) послідовно розгортаються всі згадані каскади з кінцевим негативним результатом — загибеллю структурних елементів та порушенням функцій. Якщо є можливість втрутитись і, принаймні, зменшити напруженість патологічних процесів радикального ураження тканини, слід це зробити. Тим більше, що препарат має доволі чітко означену пряму дію — є скавенджером гіперактивних радикалів і не втручається в інші процеси, не порушує адаптивних, корисних реакцій захисту від ушкодження.

Все це свідчить про те, що спектр показань може бути розумно розширений за рахунок гострих енцефалопатій, з якими мають справу фахівці відділень реанімації та інтенсивної терапії. До таких енцефалопатій належать і травматичні (мається на увазі найгостріший період дифузного ураження мозку при черепно-мозковій травмі), і метаболічні та токсичні (отруєння «невідомими речовинами», алкогольні тощо), і навіть стани гострої енцефалопатії при частих судомних нападах та переході їх у статус. Складні механізми згаданих станів відомі, але об'єднує їх каскадний характер патологічних порушень (ефект

«карткового будиночка»), коли на певному етапі вже неможливо втрутитись відомими та апробованими методами. Ймовірно, включення до терапії Ксаврону може навіть запобігти переходу патологічних каскадів на новий негативний рівень і перервати їхній розвиток.

І наостанок, залишилось переконатися у перевагах застосування Ксаврону на власному досвіді.



На одній із наукових сесій керівник відділу судинної патології головного мозку і реабілітації Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України, доктор медичних наук, професор кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна **Владислав Миколайович Міщенко** почав свій виступ з огляду останніх рекомендацій, присвячених сучасним стратегіям у лікуванні ішемічного інсульту.

Інсульт — одна з важливих медико-соціальних проблем людства. Щорічно трапляється понад 17 млн інсультів. Експерти ВООЗ стверджують, що частота виникнення інсультів зростатиме — це пов'язано як зі старінням населення, так і з поширеністю факторів ризику. До 2030 р. очікується збільшення кількості випадків інсультів у світі до 23 млн.

Тому вже сьогодні ми говоримо про те, що інсульт є світовою епідемією. За 25 років, з 1990 по 2015 рр., на 70% збільшилася захворюваність на інсульт, на 113% — поширеність, на 25% — кількість інсультів у осіб віком від 20 до 64 років, на 79% — інвалідизація внаслідок інсультів, на 36% — смертність. Проблема мозкових інсультів актуальна також і в Україні — їх щорічно переносять близько 100 тис. наших співвітчизників.

Інсульт — одна з основних причин смертності населення планети. Близько 6 млн людей помирає внаслідок цієї катастрофи. Крім того, інсульт — це і причина інвалідизації. Тільки 10-15% осіб, які перенесли інсульт, повертаються до праці, 60% мають стійкі неврологічні порушення, 25% потребують сторонньої допомоги, у 25% до кінця першого року розвивається деменція.

Лікування інсульту має бути диференційованим залежно від його типу, а також часу до моменту його розвитку.

Нині ми маємо можливість користуватися закордонними протоколами, зокрема останніми рекомендаціями Європейської організації з дослідження інсульту (ESO), Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту (AHA/ASA) 2018 р. щодо раннього ведення пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

Основна концепція: час — мозок. За 1 секунду інсульту мозок старіє на 8 годин, за 1 хвилину — на 3 тижні, за весь період інсульту — на 36 років. В останніх рекомендаціях йдеться про необхідність розробки алгоритмів і протоколів для швидкого виявлення та оцінки пацієнтів із підозрою на гострий інсульт. Таких хворих рекомендовано якомога швидше транспортувати в установу, персонал якої має досвід проведення внутрішньовенного тромболісису.

Доведені позиції в лікуванні гострого ішемічного інсульту: терапія в інсультних блоках (відділення), тромболісис і тромбектомія, якщо останні не проведені — рекомендоване застосування ацетилсаліцилової кислоти. Встановлено ефективність хірургічної декомпресії при злочи́сних інфарктах у басейні середньої мозкової артерії.

Лікування ішемічного інсульту базується на 3 постулатах:

- базисна терапія;
- вплив на судини мозку (реперфузійна терапія);
- вплив на нейрони.

Незважаючи на введення нових технологій діагностики, лікування та профілактики, мозковий інсульт є основною причиною інвалідизації та смертності у світі. Тому триває пошук нових лікарських засобів, дія яких в основному спрямована на блокування етапів загибелі нейронів в ішемічному каскаді.

Владислав Миколайович представив новий препарат Ксаврон, діючою речовиною якого є едаравон, що включений в японське керівництво з лікування інсультів ще у 2009 р. Ми знаємо, що Японія — країна з високою тривалістю життя населення, яка становить близько 80 років, що свідчить про високий рівень медицини. У 2017 р. едаравон був зареєстрований Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) для лікування БАС. Це перший препарат за останні 22 роки, який продемонстрував доведену ефективність при БАС. Проведені в Японії та Кореї дослідження показали, що він на 33% уповільнює прогресування даного захворювання.

Коли фахівці в Україні дізналися про реєстрацію едаравону FDA для лікування БАС і про його ціну — \$1000 на 1 день терапії, багато хто розчаровано зітхнув, що нашим пацієнтам нічого не світить. Але буквально через кілька місяців в українських лікарів з'явилася можливість призначати такий препарат. Владислав Миколайович зазначив, що у клініці, де він працює, вже є позитивний досвід застосування Ксаврону при БАС. Він поінформував, що нині едаравон проходить етапи реєстрації у країнах Європейського союзу для застосування як при ішемічному інсульті, так і при БАС.

Професор В.М. Міщенко навів дані базового реєстраційного дослідження під керівництвом професора Е. Отото, в якому взяли участь 30 університетів і медичних установ Японії, що послужило основою для внесення едаравону в протоколи з лікування інсультів. До випробування було включено 250 пацієнтів, по 125 у групах «edaravon + базисна терапія» і «тільки базисна терапія». Тромболісис у хворих не проводили. Оцінку виконували у разі призначення едаравону в перші 24-72 години після початку події.

У дослідження включали пацієнтів з інсультами легкого та середнього ступеня тяжкості. Шкала тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) не використовувалася, в Японії для оцінки статусу осіб з інсультами застосовують власну шкалу (Japan Coma Scale). Пацієнти отримували препарат протягом 14 днів, по 2 ампули на добу: 1 ампула вранці й 1 ампула ввечері на 100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно протягом 30 хвилин. Для оцінки функціональних результатів через 3 місяці використовувалася модифікована шкала Ренкіна (табл. 1 і 2).

Дослідження продемонструвало достовірні розбіжності між групами едаравону і базисної терапії у досягненні показників функціональної активності хворих згідно з модифікованою шкалою Ренкіна через 3 місяці після початку захворювання. **У кожного 3-го пацієнта було доведено повну відсутність постінсультних неврологічних наслідків через 3 місяці після події при призначенні едаравону в перші 24 години; результати виявилися достовірно кращими, ніж у групі плацебо.**

Функціональний стан кожного 2-го хворого значно поліпшився через 3 місяці після події порівняно з лише базисною терапією при призначенні у перші 72 години.

Відмінностей за частотою побічних явищ серед пацієнтів, які застосовували едаравон, і в контрольній групі не було встановлено.

На закінчення Владислав Миколайович зазначив: «Дозвольте представити вам Ксаврон — едаравон, ідентичний японському препарату Radicut, який є блокатором етапів ішемічного каскаду для ранньої емпіричної терапії ішемічного інсульту і транзиторної ішемічної атаки».

Підготувала **Ольга Мороз**

Таблиця 1. Групи пацієнтів за досягненням показника «без симптомів» – 0 балів за шкалою Ренкіна		
	Група едаравону	Група базисної терапії
72 год після початку ішемічного інсульту	22% (27/121)	10% (12/120)
24 год після початку ішемічного інсульту	34,1% (12/42)	2,9% (1/35)

Таблиця 2. Групи пацієнтів за досягненням показника «сприятливий результат» – 0-1 бал за шкалою Ренкіна		
	Група едаравону	Група базисної терапії
72 год після початку ішемічного інсульту	52% (63/121)	39% (47/120)
24 год після початку ішемічного інсульту	57% (24/42)	20% (7/35)

Принципы применения психотропных лекарственных средств у детей и подростков

Психотропные препараты достаточно широко применяются в детской психиатрической практике. При этом важным является понимание ключевых элементов, касающихся терапевтического использования психотропных средств у детей и подростков, а также осведомленность клиницистов с общими принципами фармакотерапии психиатрических расстройств в период развития. Вашему вниманию представлен раздел практического руководства, разработанного Международной ассоциацией детской и подростковой психиатрии и смежных специальностей (IACAPAP, 2012) во главе с Б. Витиелло (B. Vitiello), посвященный применению лекарственных средств у детей и подростков.

Психотропные препараты (медикаменты для лечения психических расстройств) все чаще и чаще применяются в детской и подростковой психиатрии. С того момента, как по счастливой случайности Бредли в 1937 г. открыл влияние амфетаминов на гиперактивность у детей, и до многоцентровых клинических испытаний 2000-х гг. педиатрическая психофармакология постепенно становилась одновременно и активной зоной исследований, и, по меньшей мере в некоторых странах, распространенной клинической практикой. Она также была предметом постоянных дискуссий и противоречий как среди общественности, так и среди экспертов в области здравоохранения, особенно по вопросам целесообразности и безопасности применения медикаментов для лечения эмоциональных и поведенческих проблем в период развития. За исключением препаратов, используемых в терапии расстройства дефицита внимания и гиперактивности (РДВГ), которые с самого начала применяли в педиатрии и только потом стали назначать взрослым, психотропные средства первоначально разрабатывались для лечения депрессии, тревоги, мании или психозов у взрослых, а потом начали применяться у детей с данными расстройствами. Постепенно росло беспокойство не только по поводу обоснованности использования диагностических категорий по отношению к детям и безопасности, но и распространения на них выводов, полученных от наблюдения над взрослыми.

Исследования в области педиатрической фармакологии позволили лучше понять пользу и риски назначения некоторых психотропных препаратов, таких как стимуляторы и антидепрессанты. Однако для многих других медикаментов современная база знаний все еще остается недостаточно полной. Особенно это касается их длительного применения. В психиатрии лекарственные средства редко способны полностью излечивать, так как многим расстройствам свойственно хроническое рецидивирующее течение, часто требующее длительного лечения. Таким образом, на передний план выходят проблемы стойкости терапевтического эффекта и безопасности длительного подверженности воздействию психотропных препаратов в период быстрого развития. Возникает также вопрос: действительно ли лечение в детском возрасте приведет к лучшему функционированию и будет способствовать более благоприятному отдаленному прогнозу? К сожалению, контролируемые клинические испытания, как правило, ограничиваются несколькими месяцами лечения, а документальное подтверждение длительного терапевтического эффекта получить методологически очень сложно.

Когда использовать психотропные препараты у детей?

При выборе терапии играет роль целый ряд факторов. Самым первым шагом является всесторонняя диагностическая оценка (рис.). Лица с психотическими расстройствами обычно нуждаются в фармакологическом лечении для осуществления контроля над симптомами и восстановления функционирования. Однако очень часто пациентов с другими нарушениями можно достаточно успешно лечить с помощью нефармакологических вмешательств, и медикаменты являются одним из возможных вариантов терапии, потенциальная польза и риски которой должны быть оценены лечащим врачом, семьей и, где это возможно, самими несовершеннолетними пациентами. Например, психотерапия может быть эффективной у лиц с РДВГ, большим депрессивным и тревожным расстройством. Однако не у всех детей удастся добиться улучшения состояния исключительно психологическими методами лечения. В таком случае для коррекции настроения, поведения и функционирования могут потребоваться медикаменты. Следует отметить, что психотерапия и фармакологические методы не являются взаимоисключающими способами воздействия: при некоторых состояниях именно их сочетание оказывается значительно эффективнее монотерапии (Vitiello, 2009).

Ключевыми моментами при выборе того или иного метода терапии являются сила доказательств эффективности и безопасности каждого при конкретном состоянии и возраст ребенка. Как и в любой другой медицинской области, в детской психиатрии также используются стандарты доказательной медицины (Gray, 1997). Таким образом, источником наиболее высокого уровня доказательств может быть

как минимум один систематический обзор многоцентровых хорошо спланированных рандомизированных контролируемых испытаний (тип I), после которого идут данные по меньшей мере одного должным образом спланированного рандомизированного контролируемого исследования (тип II). Благодаря клиническим испытаниям, проведенным в последнее десятилетие, мы располагаем данными о кратковременной эффективности у детей целого ряда лекарственных средств (табл.).

Менее сильными являются данные о длительной эффективности и безопасности методов лечения. Однако имеется несколько плацебо-контролируемых исследований прекращения терапии, которые показали, что длительный прием медикаментов может быть эффективным в поддержании улучшения состояния и предотвращения рецидива симптомов. Например, у молодых людей, страдающих депрессией, продолжающееся использование антидепрессантов значительно снижает риск обострений (Emslie et al., 2008). Прекращение лечения рисперидоном детей с аутизмом и тяжелыми расстройствами поведения, повышает риск рецидива агрессии, самоповреждений и приступов гнева по сравнению с теми, у которых оно не прерывалось (RUPP Autism Network, 2005). Кроме того, целый ряд натуралистических катамнестических наблюдений предоставляет полезную информацию об отдаленных последствиях длительного лечения детей, хотя из-за отсутствия контролируемых условий терапевтический эффект сложно определить.

Фармакокинетика

Особенности детского организма могут влиять на процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств, поэтому попытки определять дозы и частоту приема препарата для детей, исходя из результатов испытаний на взрослых, могут привести к неправильному лечению. Несмотря на то что у детей размер тела меньше, чем у взрослых, относительная масса ткани печени и почек значительно больше по отношению к общему весу. В организме у детей также больше воды, меньше жировой ткани и значительно ниже уровень альбумина плазмы крови, с которым могут связываться медикаменты. Следовательно, такой показатель, как объем распределения лекарственного средства, как правило, у детей выше, чем у взрослых. В целом у детей отмечаются более быстрое всасывание препарата в первой фазе поступления в печень, меньшая биодоступность, ускоренный метаболизм и элиминация. Это значит, что только простое снижение дозы, исходя из веса ребенка, может в результате привести к сокращению терапевтического воздействия. У подростков, наряду с заметным увеличением массы тела,

отмечается перераспределение его частей. У мальчиков происходит увеличение процентного содержания воды в организме и снижение содержания жировой ткани, тогда как у девочек наблюдается обратный процесс.

После всасывания большинство лекарственных средств подвергаются биотрансформации (метаболизму), в результате исходное вещество превращается в более полярные метаболиты (побочные продукты), которые значительно легче выводятся. Обычно сначала медикаменты подвергаются трансформации через ферментное окисление или гидролиз (фаза I), затем связываются с глюкуроновой кислотой, сульфатами, глутатионом или ацетатом, образуя продукты, которые выводятся через почки или с желчью. Процессы окисления фазы I опосредованы микросомальными ферментами — цитохромами 450 (CYP450), сконцентрированными главным образом в печени. При рождении человека система CYP450 незрелая, но ее метаболизирующая способность повышается настолько быстро, что к завершению первого месяца жизни составляет 20% от зрелого уровня, который достигается к трем годам. Из-за того, что у детей относительно больший объем паренхимы печени, они обладают более высокой, скорректированной на вес способностью к метаболизму.

Наиболее важными для детской психофармакологии являются два фермента из системы CYP450 — CYP3A4 и CYP2D6, которые участвуют в метаболизме большинства психотропных препаратов. Например, CYP3A4 метаболизирует сертралин, циталопрам, эсциталопрам, бупропион, мизазепин, арипипразол, zipрасидон, алпразолам и золпидем. Система CYP2D6 участвует в метаболизме флуоксетина, атомоксетина, рисперидона, оланзапина и галоперидола. Некоторые психотропные вещества могут действовать как ингибиторы этих ферментов, таким образом одновременный прием другого препарата, который является субстратом фермента, приводит к замедлению метаболизма и повышению концентрации препарата в теле. Например, ингибиторами ферментов CYP3A4 бывают флуоксетин или флувоксамин. Одновременный прием флувоксамин (ингибитор CYP3A4) и пимозид (метаболизируемого CYP3A4) может привести к повышенному содержанию в организме пимозиды и удлинению интервала QT. Еще одной проблемой является то, что некоторые медикаменты, такие как карбамазепин и фенобарбитал, иногда стимулируют активность CYP3A4, усиливая таким образом их метаболизирующую способность. Одновременный прием карбамазепина и препаратов, метаболизируемых CYP3A4, может приводить к снижению концентрации этих лекарств. У сексуально активных девочек-подростков гормональные контрацептивы могут индуцировать ферменты CYP и, соответственно, метаболизм, а также выведение медикаментов.

Установлено, что CYP2D6 обладает генетическим полиморфизмом. Для 7-10% населения Кавказа, 1-8% народов Африки и 1-3% жителей Восточной Азии характерна низкая скорость метаболизма. У медленных метаболизаторов отмечается более высокий уровень концентрации препаратов в плазме крови и других тканях тела. Например, средний период полувыведения атомоксетина составляет 5 ч у детей и взрослых — быстрых метаболизаторов и 22 ч — у медленных (Sauer et al., 2005). В то время как для атомоксетина такие генетические отличия существенно не влияют на клинические аспекты, в отношении других психотропных средств описаны несколько случаев повышенной токсичности. Так, один случай смертельного исхода у ребенка с генетической недостаточностью фермента CYP2D6 был связан с необычно высоким уровнем концентрации в плазме крови флуоксетина (Sallee et al., 2000). В настоящее время исследование генетического полиморфизма не проводится в детской психиатрии в плановом порядке, однако может быть использовано индивидуально у пациентов, не реагирующих на адекватные дозы препаратов или демонстрирующих необычные реакции на медикаменты, которые метаболизируются ферментами, обладающими генетическим полиморфизмом (CYP2D6 и CYP2C19).

Главный путь выведения лекарственных средств — почки. Абсолютный почечный клиренс у детей обычно ниже, чем у взрослых, однако этот же коэффициент, скорректированный в зависимости от веса, — выше. Из-за более быстрого выведения время полужизни препарата в плазме крови у детей может быть короче, чем у взрослых (Davies et al., 2005). Более короткий период полувыведения свидетельствует, что стационарная концентрация в плазме достигается значительно позже при повторных приемах медикамента, и элиминация происходит быстрее, поэтому возрастает вероятность симптомов отмены при прекращении его использования. В таких случаях для поддержания постоянного



Рис. Общие принципы фармакотерапии в детской психиатрии

терапевтического уровня и предотвращения возникновения симптомов отмены между очередными приемами препарата необходимо прибегать к более частому его назначению.

Для некоторых медикаментов на фармакокинетику могут влиять длительность лечения и дозы. Согласно имеющимся данным, после однократного приема 50 мг сертралина у подростков средний период полувыведения составил 27 ч, однако после многократного снизился до 15 ч (Axelson et al., 2002). Кроме того, период полувыведения при стационарной концентрации в плазме был длиннее (около 20 ч) после приема более высоких доз (100-150 мг). Исходя из этого, чтобы гарантировать постоянный терапевтический эффект и для предотвращения возникновения симптомов отмены, более низкие дозы (50 мг/сут) необходимо назначать два раза в день, тогда как более высокие (100-150 мг/сут) можно использовать раз в день.

У детей и подростков исследована фармакокинетика многих психотропных препаратов. Было установлено, что для эсциталопрама, арипипразола, кветиапина, рisperидона и лития она не отличается от таковой у взрослых (Rao, 2007; Findling et al., 2008; Thyssen et al., 2010; Findling et al., 2010).

Тем не менее, была отмечена существенная вариабельность между отдельными испытуемыми, так что при клиническом применении могут наблюдаться значимые индивидуальные различия периода фармакологического действия.

Для метилфенидата и амфетаминов, у которых короткий период полувыведения приводит к быстро проходящему фармакологическому эффекту и необходимости многократного приема в течение дня, были разработаны разнообразные лекарственные формы длительного действия с контролируемым высвобождением. Первое поколение представляло собой таблетки с разным покрытием для немедленного и замедленного освобождения действующего вещества. Однако у этих препаратов начало действия задерживалось по времени утром, либо терапевтический эффект прекращался после полудня. В последующем были представлены лекарственные формы с пролонгированным высвобождением второго поколения. В этой новой форме первоначальная таблетка быстро всасывается, затем следует более постепенное высвобождение действующего вещества. На кривой фармакокинетики в плазме крови такой формы видно, что первоначальный пик достигается примерно через 1,5 ч после приема,

после чего следующий отмечается спустя 3 ч (Swanson et al., 2003). При использовании лекарственных форм с пролонгированным высвобождением для достижения терапевтического эффекта на протяжении 8-10 ч достаточно однократного утреннего приема медикамента.

Фармакодинамика

Большинство психотропных препаратов действуют через нейромедиаторы, такие как дофамин, серотонин и норэпинефрин, рецепторы которых претерпевают серьезные изменения во время развития (Rho et al., 2001). Плотность рецепторов достигает пика в дошкольном возрасте и затем постепенно снижается до взрослого уровня в поздний подростковый период (Chugani et al., 2001). Влияние этих возрастных изменений на активность лекарственных средств, а также их возможную эффективность и безопасность все еще недостаточно изучено. Впрочем, получены данные о различиях между детьми и взрослыми относительно таких показателей. Это позволяет предполагать, что развитие может существенно влиять на эффект, оказываемый медикаментами. Например, несмотря на доказанную эффективность трициклических антидепрессантов у взрослых, у детей они не проявляют видимого антидепрессивного действия (Hazell et al., 1995); амфетаминоподобные стимуляторы с большей вероятностью индуцируют эйфорию у взрослых, чем у детей; антипсихотические препараты вызывают более выраженное метаболическое действие у детей, чем у взрослых (Correll et al., 2009). Также было установлено, что серотонинергические антидепрессанты способны повышать риск возникновения суицидальных мыслей и попыток у детей, подростков и молодежи, при этом не выявлено подобного эффекта у людей среднего и пожилого возраста (Hammad et al., 2006; Stone et al., 2009).

Несомненно, от стадии развития зависит реакция на целый ряд психотропных средств. Это также очевидно в отношении более низкой переносимости и эффективности метилфенидата у детей с РДВГ в возрасте от 3 до 5 лет по сравнению со старшими (Greenhill et al., 2006). В тех случаях, когда нарушается развитие мозга, как при аутизме, может также меняться эффективность медикаментов: например, отсутствие влияния селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) на компульсивное и повторяющееся поведение при аутизме (King et al., 2009). Следовательно, результаты, полученные при исследованиях на подростках, нельзя применять к детям более раннего возраста или страдающим глубокими расстройствами развития. Это подчеркивает необходимость проведения наблюдений непосредственно за популяцией пациентов, в лечении которых, вероятно, будут использованы эти лекарственные средства.

Действенность

Термин «действенность» широко используется для утверждения, что лечение демонстрирует терапевтическую пользу, когда проверяется в достаточно строгих экспериментальных условиях, обычно предполагающих тщательно отобранные выборки пациентов. Термин «эффективность» употребляется зачастую для обозначения вариантов лечения, которые показали пользу в обычных клинических условиях в отношении пациентов, широко представленных в популяции, которая, вероятно, нуждается в таком методе. Все же очень часто эти понятия взаимозаменяемы.

Наиболее убедительными доказательствами эффективности лечения являются результаты контролируемых клинических исследований, демонстрирующих преимущества этого метода над контрольной группой в достижении клинически значимого исхода. Двойные слепые испытания методологически более убедительны, чем открытые, поскольку контроль осуществляется в отношении ожидаемых смещений. В области педиатрической психофармакологии был проведен целый ряд хорошо спланированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Полученные результаты служат основой для доказательной фармакотерапии в детской психиатрии, которая в настоящее время представлена в ряде практических руководств и алгоритмов лечения (NICE, 2005, 2008; Pliszka et al., 2007; Birmaher et al., 2007; McClellan et al., 2007).

Критическим элементом в оценке эффективности терапии является выбранный исход. Лечение может быть действенным в плане ослабления симптомов (улучшение), устранения ключевых проявлений расстройства (ремиссия – на короткое время, выздоровление – если сохраняется по прошествии длительного времени), восстановления функционирования (функциональное выздоровление) или снижения риска обострения либо рецидива симптомов. Таким образом, если кто-либо утверждает, что тот или иной метод терапии эффективен, то должен уточнять, в отношении какого исхода. Как правило, использование лекарственного средства в клинических целях разрешается на основании результатов исследований, демонстрирующих его эффективность в ослаблении симптомов.

Таблица. Отдельные психотропные препараты и уровень доказательств эффективности у детей (<18 лет)			
Препарат	Состояние	Доказательства эффективности ¹	Показания, одобренные Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), и возраст (в годах), в котором разрешено их использование
Метилфенидат и дексметилфенидат	РДВГ	Тип I	6 и старше
Амфетамины	РДВГ	Тип I	3 и старше
Атомоксетин	РДВГ	Тип I	6 и старше
Клонидин	РДВГ	Тип I	6 и старше
	Синдром Туретта	Тип I	
Гуанфацин	РДВГ	Тип I	6 и старше
Флуоксетин	БДР	Тип I	8 и старше
	ОКР	Тип II	7 и старше
	ГТР/СФ	Тип II	
Сертралин	ОКР	Тип I	6 и старше
	БДР	Тип II	
	ГТР/СФ	Тип I	
Циталопрам	БДР	Тип II	
Эсциталопрам	БДР	Тип I	12 и старше
Флувоксамин	ОКР	Тип II	7 и старше
	ГТР/СФ	Тип I	
Венлафаксин	БДР	Тип V	
Бупропион	РДВГ	Тип II	
	БДР	Тип V	
Кломипрамин	ОКР	Тип II	10 и старше
	Синдром Туретта	Тип I	3 и старше
	Психоз	Тип II	3 и старше
Галоперидол	Синдром Туретта	Тип I	
	Психоз	Тип II	
	Гиперактивность, тяжелые проблемы с поведением, взрывчатая возбудимость	Тип II	3 и старше
Пимозид	Синдром Туретта	Тип I	12 и старше
Рisperидон	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	БАР	Тип I	10 и старше
	Агрессия	Тип I	«Раздражительность» при аутизме: 5-16 лет и старше
	Синдром Туретта	Тип I	
Кветиапин	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	БАР	Тип II	10 и старше
Арипипразол	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	БАР	Тип II	10 и старше
	Агрессия	Тип I	«Раздражительность» при аутизме: 5-18 лет и старше
Оланзапин	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	БАР	Тип II	10 и старше
Литий	БАР	Тип III	12 и старше
	Агрессия	Тип II	
Вальпроат ²	БАР	Тип II	
	Агрессия	Тип II	
Карбамазепин ²	БАР	Тип V	
Оскарбазепин ²	БАР	Тип V	
Ламотриджин ²	БДР	Тип V	
Примечания. БАР – биполярное аффективное расстройство; БДР – большое депрессивное расстройство; ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство; ГТР – генерализованное тревожное расстройство; СФ – социальная фобия. ¹ Сила доказательств: Тип I – сильное доказательство из как минимум одного систематического обзора многоцентровых хорошо спланированных рандомизированных контролируемых испытаний; Тип II – сильное доказательство из как минимум одного правильно спланированного рандомизированного контролируемого испытания; Тип III – данные хорошо спланированных испытаний без рандомизации, исследование в одной группе, до – после, когортное, временные ряды или объединенные исследования типа случай-контроль; Тип IV – данные из хорошо смоделированных неэкспериментальных исследований, проведенных в более чем одном центре или исследовательской группе; Тип V – мнения признанных авторитетов, основанные на клинических данных, описательные исследования или отчеты экспертных комитетов (Gray, 1997). ² Разрешено для лечения эпилепсии с младенческого возраста.			

Продовження на наст. стор.

В действительности, для того чтобы доказать терапевтический эффект в достижении ремиссии, выздоровления или восстановления функционирования, необходимы сложные и дорогостоящие продолжительные контролируемые испытания. Впрочем, имеется несколько таких исследований, продемонстрировавших эффективность в достижении ремиссии и выздоровления при применении целого ряда медикаментов, таких как стимуляторы при РДВГ (Swanson et al., 2001) и серотонинергические антидепрессанты при депрессии у подростков (Kennard et al., 2006; Vitiello et al., 2006).

Необходимость документального подтверждения ослабления симптоматики и ремиссии выдвигает на передний план важность измерения поведенческих, эмоциональных и функциональных проявлений психической дисфункции. При отсутствии биологических маркеров расстройства и терапевтического эффекта клиницисты при оценке реакции на лечение должны полагаться на симптомы. Для всех наиболее распространенных расстройств в детской психиатрии разработаны соответствующие оценочные шкалы (Conners et al., 1998; Poznanski et al., 1996; Birmaher et al., 1997; March et al., 1997; RUPP-ASG, 2002; Bernstein et al., 2010; Shaffer et al., 1983; Wagner et al., 2007). Эти инструментальные можно разделить на две большие группы: заполняемые и оцениваемые клиницистами на основании прямого наблюдения и те, с которыми имеют дело сами информанты. Отличительной чертой детской психофармакологии (в сравнении со взрослой) является то, что клиническая информация поступает не только от детей, но и от родителей и учителей. Таким образом, оценка и мониторинг эффективности медикаментозного лечения у детей оказываются более сложными и требуют больше времени, потому что клиницисты вынуждены собирать и интегрировать сведения из многих источников.

При проведении сравнения методов лечения и принятии клинического решения полезно количественно оценивать размер терапевтического эффекта. Используя данные контролируемых клинических испытаний, величину этого показателя относительно контрольной группы можно выразить в единицах стандартного отклонения. Одним из наиболее часто используемых способов оценки размера эффекта является вычисление индексов d-Коэна или g-Хеджеса, когда разница измеряемого исхода между группами делится на совокупное стандартное отклонение в конце лечения (Rosenthal et al., 2000). По сравнению с плацебо стимуляторы обычно демонстрируют большой размер эффекта (0,8 и выше) в ослаблении симптомов РДВГ (Greenhill et al., 2001). В испытаниях, в которых была выявлена разница между СИОЗС и плацебо, препараты показали умеренное значение (0,5-0,7) при использовании в лечении большого депрессивного (TADS Team, 2004) или обсессивно-компульсивного расстройств (Pediatric OCD Treatment Study, 2004). Однако, согласно Bridge et al. (2007), метаанализ всех доступных баз данных о клинических исследованиях депрессии в детском возрасте показал, что размер эффекта антидепрессантов по сравнению с плацебо небольшой (0,25; 95% ДИ 0,16-0,34).

Вычисление размера эффекта можно также использовать при определении разницы до и после терапии в одной и той же группе пациентов вместо оценки между группой, в которой проводилось лечение, и контрольной. В таких случаях из-за отсутствия параллельного контроля эффект, наступивший вследствие терапии, нельзя отделить от вызванного просто течением времени. По этой причине внутригрупповой размер эффекта до и после лечения может быть использован, скорее, не для его оценки, а для сочетанного влияния времени и терапии.

Полезно также выразить силу терапевтической выгоды, используя такой показатель, как NNT, который представляет собой количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добавить еще одного к субъектам с ожидаемым улучшением в контролируемых условиях. Таким образом, в исследовании лечения подростков с депрессией (TADS) у 61% пациентов, пролеченных флуоксетином, отмечено улучшение к концу 12-й недели по сравнению с 13% в группе плацебо (TADS Team, 2004). Исходя из этих данных, NNT для флуоксетина составило 4 (1/61-35), что означает, что в среднем необходимо пролечить четырех больных, чтобы улучшение наступило на одного больше по сравнению с плацебо. Чем ниже данный показатель, тем выше относительная эффективность лечения. NNT психотропных препаратов, хотя и варьирует в разных исследованиях, часто достаточно благоприятно и хорошо сопоставляется с другими непсихиатрическими лекарственными средствами, используемыми в педиатрии.

Большинство из того, что на сегодняшний день известно об эффективности методов лечения, ограничивается кратковременными (в пределах недель) и средними по продолжительности результатами (в течение нескольких месяцев). Относительно мало исследований было посвящено отдаленной эффективности фармакотерапии в детской психиатрии (MTA Cooperative Group, 2004; TADS Team, 2007;

Vitiello et al., 2011). Для того чтобы понять, действительно ли контроль над симптомами приводит к отдаленной выгоде и лучшему прогнозу, необходимо провести больше испытаний. Например, было бы хорошо узнать, трансформируется ли ослабление симптомов РДВГ в снижение риска дорожно-транспортных происшествий, более высокие показатели в учебе и работе и социальную адаптацию, подобно тому, как было установлено, что контроль над гипертензией приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. К сожалению, нужные данные по-прежнему не получены, чтобы прийти к подобного рода выводам. Исследования отдаленного эффекта методов лечения представляют собой сложные задачи как в методологической, так и в практической перспективе. В действительности, обеспечить выполнение длительных рандомизированных контролируемых испытаний очень сложно, а данных одних только наблюдений обычно недостаточно, чтобы доказать причинную связь.

Безопасность

Гарантировать безопасность особенно важно, когда речь идет о терапии детей. Фармакологическое лечение в период, когда организм претерпевает быстрое развитие, может вызвать токсичность, не наблюдаемую у взрослых. Обеспокоенность вызывает тот факт, что вещества, действующие на системы нейромедиаторов в период быстрого развития, могут вмешиваться в нормальные процессы, приводя к нежелательным отдаленным изменениям. Были проведены некоторые исследования на развивающихся животных. Так, установлено, что введение новорожденным мышам флуоксетина кратковременно задерживает транспорт серотонина в период развития, что ассоциируется с нарушениями поведения, приводя, например, к снижению исследовательского поведения и замедлению адаптации к новой окружающей среде и стимулам в зрелом возрасте (Ansorge et al., 2004). Несмотря на то что значимость этих данных для детей до конца не ясна, очень серьезные опасения вполне обоснованы, когда стоит вопрос о медикаментозном лечении детей, особенно если оно проводится в раннем возрасте (до 6 лет) или продолжительно по времени.

Медикаменты могут вызывать разнообразные побочные эффекты (Vitiello et al., 2003). Некоторые из них, такие как дистония при приеме антидофаминергических средств или снижение аппетита при использовании стимуляторов, возникают остро, после короткого периода воздействия лекарства, тогда как другие, такие как поздняя дискинезия или метаболический синдром в случае применения антипсихотических средств, проявляются постепенно при длительном лечении. Отдельные побочные эффекты зависят от дозы препарата или концентрации в плазме крови (тремор, вызванный литием), тогда как другие появляются при отмене медикамента (дискинезия в случае прекращения приема антипсихотиков). Некоторые нежелательные явления можно ожидать исходя из механизма действия лекарственного средства, при этом другие абсолютно непредсказуемы, такие как повышение склонности к суицидам при лечении антидепрессантами. Как и в случае с эффективностью, оценка безопасности во многом зависит от наблюдения и предоставления информации взрослыми. Выявление побочных эффектов зависит от тщательной и детальной оценки клиницистом, хорошо знакомым с медикаментом.

В последние годы все больше доступно информации об отдаленной безопасности некоторых психотропных средств у детей. Например, стало более очевидным, что стимуляторы, такие как метилфенидат и амфетамины, могут вызывать зависимую от дозы задержку физического развития (как по показателям роста, так и веса). После 14 мес лечения дети с РДВГ, принимавшие стимуляторы, отстали в росте в среднем на 1,4 см от сверстников, которых лечили с использованием только поведенческой психотерапии (MTA Cooperative Group, 2004). Было установлено, что дефицит роста сохранился и в последующие годы у детей, использовавших медикаменты непрерывно (Swanson et al., 2007). До конца не ясно, какой механизм способствует тому, что стимуляторы препятствуют росту скелета, но данные последних исследований позволяют предполагать, что продолжительное лечение метилфенидатом приводит к временному снижению уровня тестостерона и задержке полового созревания (Mattison et al., 2011).

Поскольку стимуляторы обладают адренергическим действием, это вызывает растущее беспокойство по поводу нежелательных сердечно-сосудистых осложнений, включая внезапную смерть (Gould et al., 2009). Однако недавно проведенный анализ данных большой популяции пациентов не выявил какой-либо связи между терапевтическим использованием стимуляторов, повышенной сердечно-сосудистой смертностью и кардиологическими случаями, приводящими к обращению в отделения неотложной помощи (Cooper et al., 2011; Schelleman et al., 2011). Более того, проспективное исследование детей, получавших лечение на протяжении 10 лет, не выявило повышенного риска возникновения гипертензии, несмотря на то что стимуляторы оказывают явное влияние на частоту

сердечных сокращений даже при постоянном длительном приеме (Vitiello et al., 2012).

Поскольку стимуляторы относятся к лекарственным средствам, обладающим потенциалом злоупотребления, растет беспокойство по поводу того, что лечение в детском возрасте может увеличивать чувствительность мозга и таким образом повышать вероятность злоупотребления психоактивными веществами и формирования зависимости в подростковом и зрелом возрасте (Vitiello, 2001). Возможность осуществления рандомизированных контролируемых испытаний, направленных на изучение этих проблем, вызывает сомнения, и исследователи полагались на выборки, пролеченные в естественных условиях. В большинстве из проведенных испытаний повышенный риск злоупотребления психоактивными веществами после лечения стимуляторами не выявлен (Biederman et al., 2008; Wilens et al., 2008).

Отмечена разница в переносимости лекарственных средств в зависимости от возраста и типа развития. Дошкольники с РДВГ демонстрируют более низкую переносимость метилфенидата по сравнению с детьми старшего возраста (Greenhill et al., 2006; Wigal et al., 2006). Дети, страдающие аутизмом или другими глубокими расстройствами развития с симптомами РДВГ, в большей мере чувствительны к возникновению побочных эффектов метилфенидата, на что указывает отмена лечения в 18% случаев, связанная с недопустимыми побочными явлениями (чаще всего раздражительностью) (RUPP Autism Network, 2005). Дети, подверженные воздействию антипсихотических препаратов второго поколения, более склонны к прибавлению веса, чем взрослые (Correll et al., 2009).

Как оказалось, антидепрессанты способны повысить риск некоторых суицидальных явлений, таких как мысли о самоубийстве или суицидальные попытки, хотя влияние на частоту завершенных суицидов не было обнаружено (Hammad et al., 2006). По данным метаанализа, включавшего результаты 13 плацебо-контролируемых исследований детей и подростков с депрессией, уровень суицидальности (суицидальные мысли, попытки и самоповреждения) был 3% среди пациентов, принимавших антидепрессанты, и 2% в группе плацебо (Bridge et al., 2007). Подобный метаанализ клинических испытаний взрослых подтвердил связь между возрастом и риском суицидальности при приеме антидепрессантов: такой риск оказался повышенным среди лиц в возрасте до 25 лет, не подверженным изменениям в возрасте от 25 до 64 лет и повышенным у старших пациентов (Stone et al., 2009). Эти данные являются примером взаимосвязи между развитием и фармакологическим эффектом, хотя биологическая основа такого взаимодействия остается неизвестной. Механизм, посредством которого антидепрессанты могут провоцировать суицидальность, остается предметом догадок. Возможно, некоторые молодые люди становятся чрезмерно активными под влиянием антидепрессантов, демонстрируют акатизию, агитацию, тревогу, бессонницу и импульсивность. Однако такое объяснение остается теорией, основанной на несистематических отчетах, поскольку систематический анализ пролеченных пациентов не подтвердил ее (Vitiello et al., 2009).

Безопасность — относительное понятие, всегда нужно искать баланс между возможными рисками фармакотерапии и оставленной без лечения психопатологии. Принимая решение о назначении медикаментов, необходимо также учитывать доступность эффективных нефармакологических вмешательств. Хотя общеизвестна невысокая эффективность психотерапии в ослаблении симптомов РДВГ или депрессии у детей и подростков, она может использоваться вместо медикаментов при умеренной депрессии или в сочетании с лекарственными средствами при более тяжелых случаях. Психотерапия, используемая последовательно (начиная с психотерапии, затем при необходимости добавляются медикаменты) или в сочетании (с самого начала психотерапия и лекарства назначаются одновременно) может помочь уменьшить дозы препаратов, необходимых для контроля над симптомами.

Этические и регуляторные соображения

Детям необходимо объяснить их состояние, возможность выбора лечения, насколько позволяет стадия их эмоционального и когнитивного развития. Однако в возрасте до 14 или 16 лет они не могут дать юридического согласия на терапию (варьирует в зависимости от страны проживания), которое необходимо получить от их родителей. Лечащий врач обязан информировать родителей об ожидаемой выгоде и рисках назначаемого лечения. Родители также играют важную роль в выполнении фармакотерапии, так как могут гарантировать своевременный и регулярный прием назначенных медикаментов и сообщать о возможных побочных явлениях, связанных с лечением.

Исследования с участием детей

Прогресс детской психофармакологии зависит от прямого участия детей в исследованиях. В США и некоторых других странах таковые возможны при условии соблюдения предписаний, которые разработаны дополнительно к тем,

что применяются в отношении взрослых (HHS; FDA, 2001). Этически приемлемыми могут быть только научно обоснованные, качественные исследования, использующие надежную методологию и направленные на получение новых знаний о проблемах здоровья (Vitiello, 2003). Исследования в педиатрии можно разделить на две большие категории, в зависимости от того, обладают ли они перспективой прямой выгоды для индивидуального участника. «Перспектива прямой выгоды» означает, что каждый участник имеет потенциальную возможность извлечь из этого пользу для своего здоровья. Общее приобретение знаний, имеющих отношение к состоянию ребенка, не удовлетворяет требованию прямой выгоды. Чтобы быть приемлемым в этическом отношении, исследование с перспективой прямой выгоды должно также иметь активный баланс между ожидаемой пользой и предполагаемым вредом. Обычно испытания эффективности методов лечения обладают потенциалом прямой выгоды для участников. В таком случае главным критерием определения, является ли исследование этически приемлемым, будет соотношение риск/польза. Присутствие в рандомизированных клинических испытаниях группы плацебо обычно считается приемлемым в условиях детской психиатрии. Плацебо не равносильно отсутствию лечения и ассоциируется со значительным улучшением, особенно в случае аффективных или тревожных расстройств.

К фармакологическим исследованиям, не предоставляющим перспективы прямой выгоды, относятся таковые фармакокинетики и фармакодинамики. Для того чтобы оценить приемлемость испытания из этой категории, необходимо определить, обладает ли оно потенциалом генерирования необходимых знаний, имеющих отношение к расстройству или состоянию участника. Если информация не является важной для имеющегося у ребенка расстройства или состояния (например, изучение фармакокинетики у здоровых детей, не относящихся к группе риска возникновения расстройства, на которое нацелено лечение), то исследование может быть выполнено только в том случае, если не влечет за собой риск, превышающий минимальный. Последний определяется как «вероятность ущерба для здоровья участника исследования, не превышающая обычно встречающуюся в повседневной жизни или при выполнении стандартных физикальных либо психологических обследований или тестов» (section 46.102(i) HHS, 1991). Преобладает трактовка, что за образец берутся повседневная жизнь, обследования и тесты нормального ребенка, однако точную количественную оценку риска в таких условиях определить сложно, поэтому эта тема остается предметом дискуссий.

Если исследование нацелено на получение важной информации, имеющей отношение к состоянию ребенка (фармакокинетика медикаментов для лечения РДВГ, исследованная при участии детей, страдающих этим расстройством), риск не может быть больше, чем незначительно превышающий минимальный. В соответствии с действующими в США законодательными нормами, риск, незначительно превышающий минимальный, можно считать приемлемым, только если:

- субъекты сталкиваются с опытом, который соответствует свойственной им или их действительной либо ожидаемой медицинской, стоматологической, психологической, социальной или образовательной ситуации;
- исследование обладает потенциалом генерирования новых знаний, имеющих «жизненно важное значение» для понимания или лечения расстройства или состояния ребенка.

Неприемлемое (в соответствии с этими критериями) исследование, но дающее возможность понять, предупредить или облегчить серьезную проблему, влияющую на здоровье или благополучие детей, может быть направлено к министру здравоохранения для дальнейшего изучения соответствия действующим нормам Министерства здравоохранения и социальных служб — 45 CFR46.407 (HHS, 1991) и Управления по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами — 21 CFR50.56 (FDA, 2001). Испытания, в которых психотропные препараты назначают здоровым детям для того, чтобы лучше понять механизм их воздействия на головной мозг, обычно попадают в эту категорию, так как нетерапевтическое использование психотропных средств в большинстве случаев будет считаться риском, превышающим минимальный. Похожие, хотя и не идентичные, нормы действуют в Европейском союзе и других странах.

Процесс информирования родителей и детей о целях, процедурах, потенциальных рисках и пользе от участия в исследовании, наличии альтернативных методов лечения и правах участников имеет важное значение для получения их документированного разрешения и согласия. В целом дети семилетнего возраста и старше способны давать согласие, которое часто фиксируется в специально разработанной письменной форме. При условии предоставления специалистами надлежащего информирования и объяснения можно добиться хорошего понимания родителями как процедур исследования, так и прав участников. К 16 годам подростки достигают уровня понимания, соответствующего таковому их родителей (Vitiello et al., 2007).

Целый ряд психотропных препаратов одобрены органами государственного регулирования по использованию лекарственных средств (FDA) в педиатрии, однако многие из них применяются недокументированно. Такое назначение медикаментов само по себе не является неприемлемой практикой, поскольку часто поддерживается значительным количеством эмпирических данных и соответствует рекомендациям по терапии. Тем не менее очень важно, чтобы родители знали, что их ребенку может быть назначено лечение с недокументированным использованием медикаментов, с тем, чтобы они могли принять информированное решение по поводу лечения их ребенка.

Педиатрическая психофармакология в клинической практике

Практическое применение доказательной фармакотерапии в детской и подростковой психиатрии требует интеграции знаний и опыта на разных уровнях, включая психопатологию развития, фармакологию, современную регуляторную политику в отношении лекарственных средств, биоэтику, касающуюся уязвимых пациентов, и, наконец, хорошую осведомленность о психологических вмешательствах, для обеспечения информированного и сбалансированного процесса принятия решения. Исследование предоставляет информацию, как правило, на групповом уровне. Такие сведения, несомненно, полезны для разработки общих практических рекомендаций и алгоритмов, но их необходимо интерпретировать и адаптировать к индивидуальным потребностям ребенка, а этот процесс полностью зависит от навыков и умений клинициста.

Первые несколько недель уходят на определение, в какой дозе терапия эффективна и переносима. В течение этой фазы (острого лечения) для того, чтобы титровать дозу, исходя из клинической реакции, необходимо проводить частые наблюдения. В зависимости от лекарственного средства, клиническая реакция возникает через несколько дней, а может потребоваться и несколько недель. Как уже отмечалось ранее, особенно полезным в этой фазе лечения может быть применение стандартизированных оценочных шкал. Следует отметить, что даже при использовании наиболее эффективных препаратов, таких как стимуляторы при РДВГ, шансы, что пациент извлечет клинически значимую пользу, составляют около 70%, то есть почти треть больных остаются без существенного улучшения. Это означает, что клиницист должен быть готов к отсутствию реакции и, соответственно, вносить изменения в план лечения. Во многих случаях необходимо будет рассмотреть возможность назначения препарата второго шага. Например, если у ребенка, страдающего РДВГ, не наступило улучшение при использовании

Основные шаги применения фармакотерапии в детской и подростковой психиатрии

- Завершите всестороннюю диагностическую оценку, документируя наличие состояния, при котором показано медикаментозное лечение.
- Проинформируйте родителей и ребенка (с учетом уровня его развития и функционирования) о потенциальной пользе и рисках применения данного препарата по сравнению с альтернативными вариантами.
- Если утвержденной инструкцией лекарственного средства не предусмотрено его применение для лечения детей с данным состоянием, проинформируйте родителей и ребенка, что препарат назначен «недокументированно».
- Выявите и оцените симптомы-мишени и функции, которые, как ожидается, будут улучшены.
- Получите базовые клинические или лабораторные параметры (вес, рост, артериальное давление, частота пульса, уровень холестерина, функция почек).
- Начните с наиболее низкой (обычно эффективной) дозы препарата с целью определения наименьшей, которая позволит достигнуть желаемого результата.
- Отслеживайте эффект, побочные явления и, если это возможно, уровень препарата в плазме крови (например, концентрацию лития) в первые несколько недель лечения, при необходимости корректируя дозу.
- Если наступает улучшение, оптимизируйте дозу, добиваясь максимального разрешения симптомов и улучшения функционирования.
- Определите поддерживающую дозу и, исходя из состояния и используемого лекарственного средства, установите предполагаемую длительность лечения.
- При необходимости периодически обдумывайте необходимость продолжения лечения либо его прекращения.

Если решаете прекратить лечение, оцените, необходимо ли постепенное уменьшение дозы препарата, как рекомендуется для большинства лекарственных средств после продолжительного лечения (антидепрессанты, литий, антипсихотики), или можно резко его отменить, что вполне приемлемо для некоторых медикаментов (метилфенидат).

метилфенидата, то эффективными могут оказаться амфетамины. Точно так же подростки с депрессией, у которых не наступило улучшение от одного антидепрессанта, имеют 50% шанс отреагировать на другой (Brent et al., 2008).

Культурное и этническое влияние

Использование фармакотерапии при лечении детей и подростков широко варьирует в зависимости от страны. Эту вариабельность невозможно полностью оценить из-за разности в подходах к нозологии и распространенности психических расстройств. Таким образом, предполагается, что культуральные, экономические, регуляторные и другие контекстуальные факторы играют большую роль при принятии клиницистами или родителями решения использовать медикаменты для терапии эмоциональных и поведенческих расстройств (Vitiello, 2008). Психотропные средства чаще используются в США и других экономически развитых странах. По результатам оценок в США около 3,5% детей, страдающих РДВГ, получают лечение стимуляторами, и эта цифра из года в год растет (Zuvekas et al., 2012). Кроме того, в США значительно чаще, чем в других странах, используются антидепрессанты и другие антипсихотики (Fegert et al., 2006).

Внутри самих стран также наблюдаются различия. Например, в США применение в лечении РДВГ стимуляторов среди белой популяции значительно выше, чем среди афроамериканцев или испаноязычного населения. Эти этнические различия, по-видимому, не зависят от экономических факторов. Более того, стимуляторы реже используются на Западном побережье США, чем в других регионах страны (Zuvekas et al., 2012). Необходимо признать, что подходы к психическому здоровью существенно отличаются под влиянием культуральных факторов. Пока не ясно, как такая вариабельность может влиять на исход заболевания и его прогноз.

Выводы

При правильном применении медикаменты могут играть важную роль в лечении детей и подростков, страдающих некоторыми психическими расстройствами. Имеются доказательства того, что препараты бывают эффективными не только для улучшения симптоматики, но также функционирования и ускорения выздоровления. Критическую роль тщательной и полной диагностической оценки до принятия решения о назначении медикаментозной терапии невозможно переоценить, равно как и необходимость постоянного мониторинга во время лечения. В настоящее время терапевтическая ценность целого ряда психотропных средств хорошо задокументирована как в отношении кратковременного, так и среднего по времени использования, при этом для понимания отдаленного влияния фармакотерапии требуется больше исследований. Педиатрическая психофармакология развивается быстрыми темпами, и клиницистам необходимо постоянно следить за появлением новых данных.

Литература

1. Ansorge M., Zhou M., Lira A. et al. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice // Science. — 2004. — V. 306. — P. 879-881.
2. Axelson D., Perel J., Birmaher B. et al. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. — 2002. — V. 41. — P. 1037-1044.
3. Bernstein I., Rush A., Trivedi M.H. et al. Psychometric properties of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology in adolescents // International Journal Methods in Psychiatric Research. — 2010. — V. 19. — P. 185-194.
4. Biederman J., Monuteaux M.C., Spencer T. et al. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study // American Journal of Psychiatry. — 2008. — V. 165. — P. 597-603.
5. Birmaher B., Brent D.A., Chiappetta L. et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. — 1997. — V. 38. — P. 1230-1236.
6. Birmaher B., Brent D.A. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. — 2007. — V. 46. — P. 1503-1526.
7. Brent D., Emslie G., Clarke G. et al. The Treatment of Adolescents with SSRI-Resistant Depression (TORDIA): a comparison of switch to venlafaxine or to another SSRI, with or without additional cognitive behavioral therapy // Journal of the American Medical Association. — 2008. — V. 299. — P. 901-913.
8. Bridge J.A., Iyengar S., Salary C.B. et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials // Journal of the American Medical Association. — 2007. — V. 297. — P. 1683-1696.
9. Chugani D.C., Muzik O., Juhasz C. et al. Postnatal maturation of human GABA_A receptors measured with positron emission tomography // Annals of Neurology. — 2001. — V. 49. — P. 618-626.
10. Connors C.K., Sitarenios G., Parker J.D. et al. The revised Connors' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity // Journal of Abnormal Child Psychology. — 1998. — V. 26. — P. 257-268.
11. Cooper W.O., Habel L.A., Sox C.M. et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults // New England Journal of Medicine. — 2011. — V. 365. — P. 1896-904.

Полный список литературы, включающий 72 пункта, находится в редакции.

Перевод **Константина Мужановского**

Под редакцией **Ольги Доленко, Дмитрия Марценковского**

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.iasapap.org

Довготривале лікування антипсихотичними препаратами при шизофренії: систематичний огляд та мережевий метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Шизофренія – тяжкий ідіопатичний розлад, на який страждають 26 млн людей у всьому світі (Eaton et al., 2008). Через ранній початок розвитку, хронічний перебіг та виснажливі ефекти це захворювання належить до топ-20 причин прожитих років у працездатності (Vos et al., 2012). В більшості пацієнтів спостерігаються нестабільні загострення чи рецидиви з повторними госпіталізаціями, що пов'язано зі зниженням якості життя та високим економічним тягарем. Профілактика рецидиву має вирішальне значення для адекватного клінічного лікування цього виснажливого розладу (Andreassen, 1995; Wyatt, 1991).

Антипсихотичні препарати (АП) є стандартом для тривалого підтримуючого лікування пацієнтів із діагнозом шизофренії з метою обмеження симптоматичних рецидивів та працездатності. Незважаючи на те що багато ефективних АП розроблено ще в 1950-х рр., усі вони обмежені в ефективності та пов'язані з низкою серйозних побічних реакцій, включно з неврологічними, метаболічними та серцево-судинними захворюваннями, які ускладнюють їхнє довгочасне застосування (Rettenbacher et al., 2004; Leucht et al., 2012). АП другого покоління (або атипові) краще переносяться, ніж препарати попереднього, принаймні щодо деяких екстрапірамідальних симптомів (ЕПС), але іноді представляють високий ризик розвитку небажаних явищ (Kishimoto et al., 2013). Основним обмеженням для підтримуючого лікування є відсутність стійкої прихильності до нього (Lacro et al., 2002; Velligan et al., 2007; Kane, Garcia-Ribera, 2009). Застосування АП тривалої дії у вигляді ін'єкцій (ІТД) обіцяє поліпшити комплаєнтність, але підтвердження значних клінічних результатів внаслідок їх прийому порівняно з пероральними засобами є суперечливим (Kishimoto et al., 2014; Hartling et al., 2012).

Враховуючи гостру потребу в ефективних засобах для тривалого лікування шизофренії та збільшення кількості доступних АП, докази про відносні переваги окремих препаратів представляють великий інтерес. Наявні звіти про ефективність та переносимість АП загалом вказують на незначні різноманітні відмінності між окремими медикаментами, за винятком клозапіну (Leucht et al., 2012; Kishimoto et al., 2014; Hartling et al., 2012; Essali et al., 2009; Asenjo Lobos et al., 2010). Такі результати також суттєво обмежують недостатністю прямих порівняльних досліджень конкретних засобів. Останні методологічні розробки обіцяють покращити цю ситуацію на основі застосування мережевого метааналізу (Caldwell et al., 2005). На відміну від традиційних попарних методів, мережеві дозволяють здійснювати непряме порівняння варіантів лікування (Yildiz et al., 2014). Нижче представлені результати мережевого метааналізу 18 АП у вигляді ІТД та перорального засобу.

Метод

Пошук літератури

У базі даних PubMed був здійснений пошук систематичних оглядів (2009-2015), що оцінювали використання АП для профілактики рецидивів у пацієнтів із шизофренією (Ziakas et al., 2014). Додано окремі повідомлення про рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), виявлені у базах даних PubMed/Medline та Кокранівській бібліотеці. Пошук ґрунтувався на комбінаціях термінів: шизофренія, АП, амісульприд, арипіпразол, хлорпромазин, флулентиксолу деканоат, флуфеназину деканоат, галоперидол і його деканоат, оланзапін, паліперидон, паліперидон ІТД, піпотіазину пальмітат, кветіапін, рисперидон, рисперидон ІТД, сульпірид, трифлуоперазин, зипразидон і зуклопентиксолу деканоат.

Вибір тематики досліджень

Випробування були прийнятними, якщо включали застосування монотерапії АП для профілактики рецидиву в осіб із початковою або клінічно стабільною шизофренією. Не бралися до уваги дослідження у пацієнтів з переважними негативними симптомами або відомою

резистентністю до фармакотерапії, а також проведені при гострих захворюваннях. Включені порівняльні та плацебо-контрольовані РКД, що були одиничними або подвійними сліпими.

Синтез та аналіз даних

Метааналіз мережі випадкових ефектів проведений із використанням команди mvmeta у програмному забезпеченні для статистичного аналізу STATA, США (Mavridis, Salanti, 2013; Jackson et al., 2013). Дані, отримані як із прямих порівняльних досліджень, так і з непрямих, тобто подібних із застосуванням одного або кількох поширених компараторів, об'єднано. Первинним результатом був рецидив, визначений у кожному випробуванні при найдовшому спостереженні. За відсутності рецидиву використовували клінічно чи на основі шкали оцінене загострення психотичних симптомів або повторну госпіталізацію. Додаткові наслідки включали вихід із дослідження з будь-якої причини як непрямий показник прихильності до лікування, через неефективність або побічні реакції, зокрема ЕПС, значне збільшення маси тіла, аномально підвищену концентрацію глюкози в сироватці крові, гіперпролактинемію, смерть і спроби суїциду. Відносна величина ефекту ґрунтувалася на категоріальних результатах, виражених у показнику відносного ризику (ВР) із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Також використовували значення поверхні під кумулятивною кривою розподілу (SUCRA), щоб забезпечити ієрархію ефективності та переносимості розглянутих АП (Chaimani et al., 2013).

Окрім того, були вивчені потенційні джерела неоднорідності у випробуваннях з моделюванням метарегресії та аналізі чутливості з урахуванням характеристик рівня дослідження. Для метарегресії проаналізували вплив тривалості спостереження (<6, 6-11 або ≥12 міс), місце проведення (стаціонар, амбулаторне лікування або обидва способи), якість (наявність чи відсутність високого ризику системної помилки в будь-якому з Кокранівських доменів), джерела фінансування (з/без спонсорської підтримки) та роки публікації (до/після 2000 р.). Для аналізу чутливості оцінювали вплив виключення з випробувань з меншою тривалістю спостереження (<6 місяців), високими дозами (еквівалентно >10 мг/добу галоперидолу) і опубліковані до 1980 р. (Gardner et al., 2010). Системну помилку, пов'язану із крайною публікацією позитивних результатів, вивчали з використанням воронкоподібної діаграми, скоригованої за порівнянням. За відсутності такої помилки діаграма симетрична навколо нульової лінії. Ці величини, специфічні для конкретного дослідження, не відрізняються від відповідних порівняльних оцінок об'єднаних ефектів для аналізу впливу АП і плацебо.

Результати

Опис включених досліджень

Попередній аналіз 32 систематичних оглядів виявив загалом 186 потенційно корисних виписок зі звітів РКД, ще 2054 (всього 2477) визначено шляхом прямого пошуку в електронних базах даних. На підставі відбору анотацій і детального огляду повних звітів 56 випробувань, зареєстрованих у період з 1960 по 2014 рр., відповідали критеріям включення. У дослідженнях аналізували 18 АП: амісульприд, арипіпразол, хлорпромазин, флулентиксолу деканоат (флулентиксол ІТД), флуфеназину деканоат (флуфеназин ІТД),

галоперидол, галоперидолу деканоат (галоперидол ІТД), оланзапін, паліперидон, паліперидону пальмітат (паліперидон ІТД), піпотіазину пальмітат (піпотіазин ІТД), кветіапін, рисперидон (рисперидон ІТД), сульпірид, трифлуоперазин, зипразидон і зуклопентиксолу деканоат (зуклопентиксол ІТД). Загалом 10177 дорослих пацієнтів взяли участь у випробуваннях; середній вік (діапазон) становив 39 (15-82) років, 64% були чоловічої статі. Середня номінальна тривалість дослідження була 48 тижнів (діапазон 4-156). Більшість проводилися в Європі та на американських континентах; 7% включали азіатів. Амбулаторне лікування було представлено у 29 (52%) випробуваннях, стаціонарне – у 10 (18%), обидва – у 10 (18%), а у 7 (12%) випадках місце проведення не повідомлялося. Фінансування ґрунтувалося на підтримці фармацевтичної промисловості у 23 дослідженнях (41%), громадських спонсорів (11%), відсутності підтримки (25%) та незареєстрованому спонсорстві (23%). Визначення «рецидиву» варіювалося: критерії за шкалою оцінки (23%), госпіталізація (15%), поєднання результатів за шкалою оцінки та госпіталізації (23%), клінічне погіршення симптомів (29%), необхідність зміни препарату (5%) та невизначені методи (5%).

Оцінка потенційної системної помилки

Більшість досліджень не містили відомостей про процедури рандомізації та приховування порядку розподілу учасників по групах. Одне (2% усіх звітів) мало високий ризик системної помилки в генерації випадкових послідовностей, 10 (18%) – адекватних послідовностей, 4 (7%) – у приховуванні порядку розділення по групах. Основна кількість випробувань (47/56, 84%) були номінально подвійними сліпими, 21 (38%) підтвердило успіх маскування даних. У більшості досліджень рецидив являв собою кінцеву точку, яка призводила до дострокового завершення участі у спостереженні, однак частота виключення була збалансованою: середній показник (діапазон) – 34% (0-86%). Жодних доказів вибіркової звітності не виявлено у 28 (50%) випробуваннях, і системну помилку щодо вибіркового звіту визнано невідзначеною у 20 (36%) через недоступність протоколу. Більшість таких звітів (5/8, 63%) містили інформацію про побічні реакції, про які деякі дослідники повідомили лише тоді, коли ці ефекти вражали принаймні 5-10% учасників.

Ефективність

Усі АП були значно кращими, ніж плацебо у профілактиці рецидивів, з єдиним неочікуваним винятком застосування трифлуоперазину. Однак більшість ДІ перетиналися між препаратами, тож декілька порівнянь відрізнялися за статистичною значимістю. **Оланзапін був значно ефективнішим, ніж хлорпромазин (ВР=0,35, 95% ДІ 0,14-0,88) або галоперидол (ВР=0,50; 95% ДІ 0,30-0,82) у зменшенні рецидивів**, а флуфеназин ІТД перевершував хлорпромазин (ВР=0,31, 95% ДІ 0,11-0,88). Відмінності між іншими парами медикаментів були незначними. Також оцінювали ієрархії ефективності на основі SUCRA для частоти рецидивів. До перших п'яти препаратів, що аналізували за значеннями SUCRA, належали: зуклопентиксол ІТД (0,85), флуфеназин ІТД (0,78), оланзапін (0,76), піпотіазин ІТД (0,68) і паліперидон (0,67). Результати щодо профілактики рецидиву були послідовними, коли вивчали препарати для перорального застосування й пролонгованої дії окремо.

До мережевого метааналізу госпіталізації було включено 14 випробувань (n=2886). **Препарати для перорального застосування, зокрема амісульприд, галоперидол, оланзапін, кветіапін і зипразидон, були значно ефективнішими**

у зменшенні кількості випадків повторної госпіталізації порівняно з плацебо, але арипіпразол, хлорпромазин, паліперидон, трифлуоперазин відмінностей не мали. Наявна недостатня кількість даних про випадки госпіталізації при застосуванні препаратів тривалої дії, за винятком флуфеназину ІТД та рисперидону ІТД, які приводили до зниження ризику повторної госпіталізації більше, ніж плацебо. **Оланзапін і зипразидон були значно ефективнішими у зменшенні повторної госпіталізації, ніж галоперидол або кветіапін. Амісульприд, флуфеназин ІТД, галоперидол, оланзапін, рисперидон ІТД та зипразидон перевершували арипіпразол, і лише зипразидон був кращий за хлорпромазин і трифлуоперазин.**

Безпека й переносимість

Більшість АП менше асоціювалися із загальним достроковим припиненням терапії, ніж плацебо, за винятком арипіпразолу, хлорпромазину, паліперидону, рисперидону ІТД, сульпіриду та трифлуоперазину. Загалом препарати тривалої дії, як правило, краще переношилися, ніж засоби для перорального застосування, але це не було статистично значимим. Оланзапін був пов'язаний із меншим загальним завчасним припиненням терапії, ніж кветіапін (ВР=0,44; 95% ДІ 0,22-0,88) або галоперидол (ВР=0,49; 95% ДІ 0,29-0,80), а при використанні зуклопентиксолу ІТД цей показник був нижчим порівняно із хлорпромазином – ВР=0,12 (0,01-0,97), кветіапіном – ВР=0,14 (0,02-0,88) або сульпіридом – ВР=0,09 (0,01-0,97). В окремих аналізах більшість АП продемонстрували менші показники дострокового завершення лікування через відсутність ефективності, тоді як жоден суттєво не асоціювався із побічними ефектами порівняно із плацебо.

Для аналізу ЕПС було включено 30 досліджень (n=7381). Тільки флуфеназин ІТД, галоперидол, галоперидол ІТД та трифлуоперазин були пов'язані з більшою кількістю зареєстрованих ЕПС порівняно із плацебо. Оланзапін асоціювався з нижчим ризиком виникнення ЕПС, ніж інші препарати, крім арипіпразолу, флулентиксолу ІТД, кветіапіну та зуклопентиксолу ІТД. Як і очікувалося, кветіапін мав менше зареєстрованих ЕПС, ніж флуфеназин ІТД, галоперидол, галоперидол ІТД, паліперидон, паліперидон ІТД, піпотіазин ІТД, трифлуоперазин і зипразидон. Флуфеназин ІТД, галоперидол, галоперидол ІТД і трифлуоперазин були пов'язані зі значно більшою кількістю ЕПС, ніж деякі інші АП.

Лише 15 досліджень (n=5147) було асоційовано з підвищенням ваги. Застосування оланзапіну сприяло збільшенню маси тіла порівняно з амісульпридом, галоперидолом, кветіапіном, рисперидоном, зипразидоном і плацебо. Зипразидон асоціювався з нижчим показником підвищення ваги порівняно з амісульпридом, кветіапіном і рисперидоном.

Амісульприд, галоперидол, оланзапін, кветіапін, зипразидон і паліперидон ІТД не були пов'язані з вищою непереносимістю глюкози, ніж плацебо або порівняно один з одним. Арипіпразол, паліперидон та паліперидон ІТД не спричиняли розвиток гіперпролактинемії більше, ніж плацебо, тоді як амісульприд, рисперидон та рисперидон ІТД призводили до неї частіше, ніж галоперидол, оланзапін, кветіапін або зипразидон. Крім того, не виявлено відмінностей між АП і плацебо або серед АП із погляду смерті чи спроб самогубства.

Аналіз за методом метарегресії та чутливості

Ефекти лікування при зниженні частоти рецидиву значно не відрізнялися (p>0,05) за тривалістю, місцем проведення випробування, якістю, джерелом фінансування та періодом публікації, що було оцінено в мережевих метарегресіях. Також встановлено, що частота

рецидивів значно пов'язана з номінальною тривалістю дослідження ($t=6,00$, $p<0,0001$). Відповідно, був проведений аналіз чутливості, який виключав випробування з номінальним періодом спостереження протягом <6 місяців, і різниця у профілактиці рецидивів між флуфеназином ІТД та хлорпромазином стала незначною ($BP=0,39$, 95% ДІ 0,12-1,21). Інші препарати, крім сульпіриду, що не увійшов до аналізу, оскільки два його дослідження включали короткотривалі експозиції, демонстрували стійку тенденцію до зниження частоти рецидивів порівняно з первинним вивченням. При виключенні випробування з відносно високими дозами галоперидолу (>10 мг/добу), ефекти лікування при профілактиці рецидивів лишалися здебільшого незмінними. Через те що до аналізу не увійшли дослідження, опубліковані до 1980 р., сульпірид та трифлуоперазин не вивчали, а інші препарати демонстрували стійку тенденцію запобігання рецидиву порівняно з первинним аналізом. Не було жодних доказів системної помилки, пов'язаної з кращою публікацією позитивних результатів випробування, враховуючи, що воронкоподібна діаграма, скоригована за порівнянням, симетрична навколо нульової лінії.

Обговорення

У дослідженні порівнювали ефективність 18 АП у запобіганні рецидивів у пацієнтів із початковою шизофренією та надавали емпірично обґрунтовані ієрархії з використанням мережевого метааналізу. Цей метод може розширити наявні дані, отримані шляхом традиційних попарних метааналізів, і допомогти у подоланні обмеженої доступності прямих порівнянь психотропних препаратів (Caldwell et al., 2005). Результати підтверджують висновок, що підтримуюча терапія більшістю клінічно доступних АП знижує частоту рецидивів у осіб із шизофренією з часом, що в середньому становить 1 рік. **Оланзапін був значно ефективнішим, ніж хлорпромазин або галоперидол**, а флуфеназину деканоат приводив до нижчої частоти рецидивів, ніж хлорпромазин. Із п'яти провідних АП для запобігання рецидиву, що оцінювали за значеннями SUCRA, три були ІТД: флуфеназину деканоат, оланзапін, паліперидон, піпотіазину пальмітат і зуклопентиксолу деканоат. Ці дані підтверджують результати більш ранніх оглядів, які виявили, що оланзапін значно перевершував типові АП у профілактиці рецидивів при шизофренії, а також що флуфеназину деканоат ефективніший, ніж деякі АП для перорального застосування (Kishimoto et al., 2013, 2014). Незважаючи на те що зуклопентиксолу деканоат був, очевидно, пов'язаний зі сприятливим впливом на запобігання рецидиву, він статистично не відрізнявся від інших АП, виходячи з результатів лише двох досліджень, що включали до 40 учасників на кожне (Dencker et al., 1980; Wistedt et al., 1991). Крім того, явну перевагу сульпіриду та неповноцінність трифлуоперазину порівняно із плацебо слід інтерпретувати з обережністю через відносно широкі ДІ, пов'язані з ефектами лікування.

Що стосується частоти повторної госпіталізації, оланзапін також виявився значно ефективнішим, ніж арипіпразол, галоперидол або кветіапін. Крім того, зипразидон асоціювався з нижчими показниками повторної госпіталізації, ніж арипіпразол, хлорпромазин, галоперидол, кветіапін або трифлуоперазин, які узгоджувалися з іншими доказами переваги зипразидону порівняно з деякими АП першого покоління, принаймні, у запобіганні повторній госпіталізації (Kishimoto et al., 2013).

Слід зазначити, що є невисока ймовірність того, що терапію препаратами ІТД достроково припинили через непереносимість або неефективність порівняно з АП, але більшість із цих порівнянь не були статистично значимими. Проте застосування зуклопентиксолу деканоату значно менше асоціювалося із загальним завчасним завершенням лікування, ніж кветіапін або трифлуоперазин, але незрозуміло, чи відображають ці відмінності переважну користь чи кращу переносимість. Аналогічним чином, **оланзапін значно знижував показники загального дострокового припинення терапії, ніж інші препарати**, зокрема галоперидол і кветіапін. Більшість АП були пов'язані з меншою частотою завчасного завершення лікування через відсутність

ефективності, ніж плацебо, але такі відмінності не були постійними щодо небажаних явищ.

Загалом, типові АП асоціювалися з більшою частотою розвитку ЕПС порівняно з атиповими або плацебо (Kishimoto et al., 2013). Однак цей зв'язок простежувався для деяких АП: флуфеназину деканоату, галоперидолу, галоперидолу деканоату і трифлуоперазину, тоді як інші, включно із хлорпромазином, флупентиксолу деканоатом, піпотіазину пальмітатом і зуклопентиксолу деканоатом, не спричиняли появи більшої кількості ЕПС, ніж плацебо. **Серед атипових АП оланзапін та кветіапін мали менший ризик розвитку ЕПС**, ніж більшість інших сучасних засобів. Проте у цілому атипові АП, особливо оланзапін, призводять до суттєвішого підвищення ваги, ніж плацебо. Застосування оланзапіну також спричиняло збільшення цього показника порівняно з амісульпридом, галоперидолом, кветіапіном, рисперидоном і зипразидоном, тоді як останній пов'язаний з меншим підвищенням ваги, ніж амісульприд, кветіапін та рисперидон.

Амісульприд, арипіпразол, галоперидол, паліперидон, паліперидону пальмітат, кветіапін та зипразидон асоціювалися з такою ж низькою гіперглікемією, як і плацебо. Ризик розвитку гіперпролактинемії був найвищим при застосуванні амісульприду, рисперидону і рисперидону ІТД відповідно до попередніх оглядів (Rummel-Kluge et al., 2009; Komossa et al., 2011). Також не виявлено суттєвих відмінностей між препаратами або АП і плацебо стосовно суїцидальної поведінки чи смерті з усіх причин, хоча досліджень з такою інформацією було мало, а тривалість у середньому становила менш ніж рік.

Це перше дослідження з використанням мережевого метааналізу для порівняння ефективності та переносимості монотерапії АП, спрямованої на зниження частоти рецидивів або повторної госпіталізації у пацієнтів з діагнозом шизофренії. Було розглянуто кілька критеріїв оцінки ефективності, пов'язаних із рецидивом, зокрема ризик госпіталізації до психіатричної лікарні, що є одним з основних джерел витрат на медичний догляд осіб із шизофренією. Крім того, АП порівнювали стосовно ризику раннього дострокового завершення терапії через різні причини, а також небажані явища, що, як правило, урівноважують переваги лікування.

Результати дослідження повинні інтерпретуватися в контексті його обмежень. У поточних аналізах діапазон часу експозиції терапії становив від 1 місяця до 2 років, критерії рецидиву значно варіювали у межах випробувань і не завжди співпадали з відповідними показниками. Більш того, 44% (8/18) АП аналізували лише у 2-3 дослідженнях, а контроль плацебо був доступний тільки для 45% (25/56) спостережень. Також постає запитання, наскільки поточні дані можуть мати відношення до різних типів пацієнтів із хронічними психотичними розладами, які відповідають стандартним діагностичним критеріям шизофренії. Тобто з наявними результатами неможливо розглянути потенційні ефекти таких клінічних факторів, як вік початку або поточний вік, роки захворювання, частота попередньої госпіталізації, діагностичні підтипи, вираженість певних симптомів, когнітивні та соціальні порушення тощо. Окремі особи також можуть бути більш прихильними до клінічних випробувань, ніж реальних умов, що зменшує різницю між АП для перорального застосування і тривалої дії. Про більшість побічних реакцій повідомлялося з випадкових звітів, а не систематичних оцінок, що ґрунтувалися на протоколі. Крім того, висновки щодо небажаних явищ, таких як непереносимість глюкози, гіперпролактинемія, смерть або спроба суїциду, варто інтерпретувати з обережністю, враховуючи обмежений обсяг доказів. В ідеалі, більш широкий і детальний набір даних дозволить краще вивчити відносні ефекти.

На завершення слід підкреслити, що серед більшості АП мали місце незначні відмінності у профілактиці рецидивів, а оланзапін та флуфеназину деканоат були пов'язані з особливо низьким показником. Ці переваги мають бути зіставлені з ризиками побічних реакцій усіх АП, зокрема розвитку ЕПС при застосуванні флуфеназину деканоату.

Список літератури знаходиться в редакції.



Склад та форма випуску:

табл. п/плів. оболонкою 5 мг білістер, № 28
табл. п/плів. оболонкою 10 мг білістер, № 28

Показання

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

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми. Побічні реакції. Сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівнів пролактину, холестеролу, глюкози та тригліцеридів у крові, глюкозурія, підвищення апетиту, запаморочення, астенія, стомлюваність та інші. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/11344/01/01, № UA/11344/01/03.



Склад та форма випуску:

табл. п/плів. оболонкою 25 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 100 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 200 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 200 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 200 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 200 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 200 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 200 мг білістер, №30

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; одночасний прийом інгібіторів цитохрому P450 3A4. Побічні реакції. Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астенія, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/8157/01/01-03.

* Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Чи можливо зберегти психічне здоров'я в сучасному світі?

За матеріалами наукового конгресу «Психосоматична медицина XXI століття: реальність та перспективи» (1-2 листопада 2018 року, м. Київ)

У листопаді в концертній залі Українського дому відбувся науковий конгрес «Психосоматична медицина XXI століття: реальність та перспективи». Цей науковий захід був організований Всеукраїнською асоціацією психосоматичної медицини та Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця. Під час роботи конгресу розглядалися актуальні проблеми психічного здоров'я в первинній медичній допомозі та соматичних стаціонарах, висвітлювалися соціально-економічні аспекти і питання навчання у психосоматичній медицині, прояви психосоматики в різних клінічних галузях.

До вашої уваги представлено доповідь доктора медичних наук, професора кафедри медичної психології, психосоматичної медицини і психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця професора О.О. Хаустової на одній із наукових сесій конгресу.

З урахуванням сучасного темпу життя, нестабільності соціального та економічного становища у країні, наявності гібридної інформаційної війни і зростання частоти тривожно-депресивних розладів тематика, яку порушила доповідь, була напрощуд актуальною. Свою лекцію вона почала з визначення поняття «здоров'я» за статуту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Здоров'я — не тільки відсутність хвороб і фізичних дефектів, це стан повного соціального і духовного благополуччя, функціонування всіх органів і систем організму людини у рівновазі із зовнішнім середовищем і без хворобливих змін. Воно включає соматичні, соціальні та особистісні ознаки. Фізичне здоров'я має досконало саморегулюватися з підтримкою гармонії фізіологічних процесів і максимальною адаптацією до змін навколишнього середовища. Соціальна складова визначається мірою працездатності, соціальної активності та діяльного ставлення людини до світу. Особистісна ознака здоров'я виражається в активній стратегії життя людини, у ступені її піднесення над обставинами життя.

До критеріїв психічного здоров'я, згідно з ВООЗ, належать:

- усвідомлення і почуття постійності свого «я»;
- почуття сталості переживань в однотипних ситуаціях;
- критичність до себе і результатів своєї діяльності;
- відповідність психічних реакцій силі й частоті впливів середовища;
- здатність управляти своєю поведінкою, дотримуючись норм;
- здатність планувати діяльність та змінювати поведінку залежно від ситуації.

Щоб розібратися з методами боротьби із тривогою, необхідно зрозуміти, як впливає стрес на організм, які захисні регуляторні системи при цьому активуються. Було зазначено, що стрес має декілька фаз:

- I фаза — тривоги або гострої стресової реакції, коли здійснюється мобілізація захисних сил організму за рахунок гомеостатичного регулювання; проявляється фізіологічним та емоційним ступором;
- II фаза — стабілізації, коли відбувається збалансоване витрачання адаптаційних резервів організму; важливо зазначити, що на цьому етапі може бути наявним як **еустрес** — продуктивна мобілізація, тобто реорганізація поведінки, так і **дистрес**, який проявляється порушенням цілеспрямованої активності та дезорганізацією поведінки;
- III фаза — виснаження, що тягне структурні зміни у вигляді колапсу повсякденної діяльності, розвитку психосоматичних хвороб та особистісних деформацій.

Увагу аудиторії було також було прикуто до моделі «стрес-діатез», за якою патологічна поведінка є наслідком поєднання генетичної схильності та впливу середовищного стресу: особи без генетичних факторів ризику здатні витримати навіть значні стреси, а особи з декількома генетичними (і середовищними) факторами ризику мають знижену стійкість, і навіть помірні стресові фактори можуть спричинити порушення адаптації та призвести до психічних захворювань.

Із позицій сучасної психосоматики, дифузна нейроімунноендокринна система — універсальна структура реагування, контролю і захисту організму. Стрес впливає на ендокринну систему, викликає зміни у щитоподібній залозі, наднирниках тощо. Імунна відповідає проявами запалення, болю, алергії та зниження резистентності до інфекційних агентів. Нервова ж реагує біохімічними реакціями у вигляді зміни рівня нейротрансмітерів і проявами тривоги,

депресії та безсоння (Kvetnoy I.M., 2002). Згідно з сучасними поглядами, стрес представлений двома системами. Це стрес-реалізуючі системи — нервові механізми, у яких задіяні симпатичний і парасимпатичний відділи вищої нервової системи. Нейроендокринні механізми представлені синтезом та виділенням адреналіну і норадреналіну. Ендокринні включають адренореналіну (вихід адренореналіну з наднирничкової системи (ГГНС). Негативні емоції впливають на мигдаліну та ГГНС, далі шляхом викиду у кров глюкокортикоїдів, а саме кортизолу, до процесу залучаються гіпокамп та префронтальна кора. При депресії має місце дефіцит кіркових рівнів ГАМК та ГАМК-рецепторів. Генетична схильність та стрес викликають підвищення продукції глюкокортикоїдів, що безпосередньо впливає на ЦНС. Дефіцит моноамінів та посилення дії глутамату призводять до зменшення нейропластичності та об'єму гіпокампу і префронтальної кори за рахунок дефіциту нейронів та гліальних клітин, а також провокують гальмування нейрогенезу й дефіциту нейтрофінів (зокрема нейротрофічного фактора мозку). Тож хронічна патологічна тривога є токсичною для здоров'я мозку (Lenze E.J., 2011).

Тривога може комбінуватися з декількома емоціями: страхом, печаллю, соромом та почуттям провини. На сучасному фармринку представлено безліч препаратів для лікування тривожних розладів і депресії. Нині в Україні з'явився інноваційний препарат для корекції тривожних станів, який не потребує залучення бензодіазепінів, — **Гамалате В₆** (виробник «Феррер Інтернаціональ», Іспанія). Це стрес-лімітуючий комплекс, який містить чотири природних метаболіти мозку: γ-аміномасляну (75 мг) та γ-аміно-β-оксимасляну кислоту (37 мг), магній глутамат гідробромід (75 мг) та піридоксин гідрохлорид (вітамін В₆) (37 мг). Препарат випускається у таблетованій формі. Гамалате В₆ чинить анкісіолітичну дію; призначається при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності, порушення концентрації уваги та пам'яті, депресії та астенії, низької здатності до адаптації; не спричиняє синдрому відміни.

Ефективність препарату було оцінено в дослідженні за участю пацієнтів із вираженими проявами тривоги (незважаючи на те що половина з них більше місяця приймали бензодіазепіни). Основна мета дослідження полягала в оцінці впливу Гамалате В₆ на симптоми загальної тривожності й порівнянні ефективності препарату у пацієнтів, які раніше застосовували бензодіазепіни, та тих, хто їх не отримували. Окрім того, оцінювали результат заміни бензодіазепінів на Гамалате В₆. Оцінки базувалися на результатах тесту Гамільтона. До першої групи увійшли пацієнти, які раніше не отримували анкісіолітики; протягом 30 днів вони приймали по 6 таблеток Гамалате В₆ на день (по 2 таблетки після кожного прийому їжі). Другу групу становили хворі, які раніше використовували бензодіазепіни, проте в них зберігалися симптоми тривоги. У перші 15 днів дозу бензодіазепіну

зменшили вдвічі, також пацієнти приймали по 3 таблетки Гамалате В₆ на день (по 1 таблетці після кожного прийому їжі). Протягом наступних 15 днів хворим відмінили бензодіазепіни, і вони застосовували лише по 6 таблеток Гамалате В₆ на день. Ефективність лікування Гамалате В₆ виявилася відмінною — у 79% випадків зникли психологічні та психосоматичні симптоми тривожності. Заміна бензодіазепінів на Гамалате В₆ не викликала тривоги або інших розладів. Препарат практично не спричиняв побічних реакцій і чудово переносився без необхідності корекції дози (Martinez Mendoza M., 1992).

У 2014 р. наші співвітчизники проводили дослідження з використанням Гамалате В₆ у пацієнтів із головним болем напружених та проявами тривоги й депресії. Результати експерименту показали, що у 75% пацієнтів через 30 днів терапії препаратом відзначався позитивний ефект. У жінок така динаміка була виражена більше, ніж у чоловіків (82 проти 64%). Серед пацієнтів із головним болем та депресією загальне поліпшення зафіксоване у 69% (у 80% жінок та 50% чоловіків). Загальне поліпшення самопочуття відзначалося у 55% учасників дослідження (у 63% жінок та 33% чоловіків) у короткостроковій перспективі. У клінічній картині переважали головний біль і тривога.

Доплерографічні дані підтвердили судинорегулювальну дію Гамалате В₆ при ангіодистонічних розладах. Препарат сприяв нормалізації показників судинної гіперреактивності та підвищенню індексу периферичного опору. Під впливом Гамалате В₆ у пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією I-II стадії поліпшилася короткотривала пам'ять (за результатами тесту Лурії «запам'ятовування 10 слів») (Кузнєцов В.В., Єгорова М.С., 2014).

Гамалате В₆ сприяє фізіологічному та комплексному регулюванню процесів збудження й гальмування у ЦНС без ефекту загальмування, поліпшує когнітивні функції, є препаратом вибору в пацієнтів із функціональними та органічними розладами нервової системи, що супроводжуються астенічними, астеновегетативними та астеносенситивними проявами. Режим дозування Гамалате В₆: по 1 таблетці вранці та ввечері протягом 1-2 місяців.

Підсумовуючи, професор О.О. Хаустова наголосила, що заходи, спрямовані на збереження здоров'я, мають бути комплексними, включати корекцію способу життя, нормалізацію харчування та режиму фізичної активності, уникання стресів. Вагому роль відіграють оточення, рівень освіти, обізнаності та якості медичної допомоги.

Підготувала **Ольга Мороз**



О.О. Хаустова

Гамалате В₆
Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну

ГАМК
ГАБОМ
МГГ

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

Фармакологічна група. Психотропні засоби. Код АТХ N06B X. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності, порушення концентрації уваги та пам'яті, депресії та астенії, низької здатності до адаптації. Побічні реакції. При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, які зникають при корекції дози. Не виключена поява алергічних реакцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату; γ-аміномасляна кислота: гостра ниркова недостатність; піридоксин гідрохлорид: виражена хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики.

ferrer

Новітні стратегії застосування антипсихотиків

3-4 жовтня 2018 р. у Запоріжжі під егідою Асоціації неврологів, психіатрів та наркологів України відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Разом задля покращення неврологічного та психічного здоров'я». В межах заходу провідні психіатри обговорювали сучасні стратегії призначення антипсихотичних препаратів (АП), зокрема арипіпразолу. До вашої уваги представлено огляд доповідей професора Н.О. Марути та кандидата медичних наук Д.О. Мангубі.

Керівник відділу неврозів та пограничних станів Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України (м. Харків), д. мед. н., професор **Наталія Олександрівна Марута** у своїй доповіді розкрила сучасні принципи застосування антипсихотичної терапії. Передусім лектор нагадала, що, згідно з даними ВООЗ, станом на 2016 р. 21 млн людей у світі страждають на шизофренію. За офіційною статистикою, в Україні у 0,29% населення діагностовано шизофренію та у 0,66% — психози. Крім того, захворюваність на шизофренію стрімко зростала до 2013 р., проте протягом 2014-2016 рр. вона знизилася. Однак, зважаючи на світову тенденцію, даний факт, на жаль, свідчить не про уповільнення темпів появи нових випадків шизофренії. Швидше за все, багато з них лишаються недиагностованими. Аналогічну тенденцію було помічено щодо поширеності шизофренії.

Проблемою суспільства є те, що шизофренія асоціюється із соціальною та мікросоціальною дисфункцією, наприклад, частіше на цей розлад страждають саме безробітні та неодружені (Harvey P. et al., 2009). Медико-соціальні наслідки психозів полягають у тому, що прямі та непрямі витрати, пов'язані з такими захворюваннями, становлять 93,9 млрд євро (ЕРА, 2015). З урахуванням стигми та дискримінації психози накладають найважчий тягар на суспільство.

Наталія Олександрівна детально доповіла про етіологію, клінічну картину, діагностику розвитку шизофренії. Та найбільший інтерес викликав новий погляд на лікування цієї патології. На заміну лікувальним схемам, за яких при гострій фазі раніше призначали нейролептики першого покоління, прийшли стратегії призначення нових атипичних АП.

Перед клініцистами сучасності постає питання: чи потрібно застосовувати АП для лікування шизофренії та чи необхідно відмінити його при ремісії? У відповідь професор навела значимі результати дослідження M.-S. Ran et al. (2015), згідно з якими серед тих, хто не отримував терапії взагалі, смертність була вищою на 13,6%. За даними випробування R.S. Kahn et al. (2008), серед пацієнтів, у яких лікування було переривчастим, відзначалося більше загострень, тоді як у тих, хто приймав препарати постійно, вони траплялися удвічі рідше, що дало відповідь на запитання про необхідність терапії у період ремісії.

На основі результатів фундаментальних досліджень були розроблені рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) 2014 р. щодо лікування шизофренії. У рекомендаціях зазначено:

1. Для терапії первинного психотичного епізоду та загострення психозу рекомендоване застосування перорального АП у поєднанні з психологічними інтервенціями.

2. У разі раннього постпсихотичного періоду важливо попередити пацієнта про високий ризик загострення при перериванні терапії протягом 1-2 років.

3. Якщо лікування не дає ефекту, необхідно уточнити діагноз, переглянути адекватність дози та тривалість терапії, оцінити комплаєнс та коморбідність. При медикаментозній резистентності слід застосовувати клоzapін із наступною аугментацією ще одним АП.

Серед різноманітних антипсихотиків доповідачка виділила АП нового покоління арипіпразол, показаний для:

- лікування шизофренії у дорослих;
- терапії помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу;
- запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та відповідали на лікування арипіпразолом.

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які застосовували арипіпразол, рідше відзначалося припинення прийому препарату у зв'язку із недостатньою ефективністю чи поганою переносимістю; вищою була частка тих, хто відповідав на терапію, ніж, наприклад, у разі прийому галоперидолу (Crespo-Facorro B. et al., 2013). Також при монотерапії арипіпразолом спостерігалось поліпшення когнітивних функцій у пацієнтів із шизофренією. Крім того, воно корелювало із підвищенням якості життя та соціального функціонування (Bervoets C. et al., 2012).

Підсумовуючи, професор Н.О. Марута зазначила, що існує величезна кількість доказів на користь того, що нові АП поліпшують довгостроковий прогноз при психозах, підвищують прихильність пацієнтів до терапії та їхню задоволеність препаратом, а арипіпразол посідає провідне місце серед лікарських засобів нового покоління.

Із доповіддю на тему «Біполярний афективний розлад: боротьба з геніальністю чи лікування хвороби?» виступив завідувач відділенням первинного психотичного епізоду Харківської обласної клінічної психіатричної лікарні № 3, к. мед. н. **Дмитро Олександрович Мангубі**. Він виклав присутнім свій



Н.О. Марута



Д.О. Мангубі

погляд на застосування АП у клінічній практиці та навів наукове обґрунтування на підтвердження власної думки.

Доповідач зазначив, що нормативна база щодо лікування психічних розладів залишається недостатньою. На хвилі реформування МОЗ України скасувало розробку локальних протоколів, натомість дозволивши лікарям керуватися міжнародними протоколами, які впроваджуватимуться поступово. У зв'язку з цим алгоритми лікування досі не стандартизовані, а питання вибору препарату першочергово постає перед клініцистом. Проблематика вибору медикаменту полягає в тому, що у більшості нейролептиків серед показань зазначається шизофренія, хоча ефективність призначення атипичних АП і при біполярному афективному розладі є очевидною. Навіть серед показань для застосування галоперидолу в офіційній інструкції зазначаються манія та гіпоманія. Така ситуація викликає непорозуміння щодо того, який саме АП обрати для конкретного стану. Д.О. Мангубі наголосив, що немає доказової бази переваг одного АП над іншими щодо лікування того чи іншого стану.

Також доповідач висловив думку про те, що монотерапія нейролептиком/антипсихотиком є, швидше, міфом у реальній практиці лікаря, оскільки лише незначній частині пацієнтів із психотичними розладами можна допомогти шляхом використання такого методу. Більшість хворих відзначають поліпшення саме після застосування щонайменше двох нейролептичних засобів чи при поєднанні нейролептику із препаратом іншої групи. Дмитро Олександрович детально пояснив свою точку зору на прикладі атипичного нейролептику арипіпразолу. Наприклад, вдалим є поєднання арипіпразолу із вальпроатами, препаратами літій чи ламотриджином. Також арипіпразол виявився ефективним у комбінації з венлафаксином, проте доцільність його поєднання із есциталопрамом, пароксетином, сертраліном чи флуоксетином є сумнівною. Запорукою вдалого застосування арипіпразолу, на думку доповідача, є дотримання певної стратегії. Наприклад, обмеження для призначення арипіпразолу зумовлені тим, що:

1. Не рекомендовано призначати арипіпразол при гострому поліморфному психотичному розладі.

2. При резистентних формах шизофренії не рекомендовано застосовувати арипіпразол ізольовано, доцільніше поєднувати його із клоzapіном. Така комбінація сприяє значному зниженню проявів негативних симптомів; окрім того, у хворих відзначаються нижчі рівні пролактину та тригліцеридів у крові (Chang J.S. et al., 2008).

3. Пацієнти із первинним психотичним епізодом чутливіші до АП, у них більш висока ймовірність розвитку побічних ефектів, і вони найчастіше не мають досвіду попереднього лікування або ж незначний (Lee H.Y. et al., 2010).

Натомість більш вдалими клінічними стратегіями є застосування арипіпразолу:

- в осіб із соматичною патологією;
- у пацієнтів із кардіопатологією (наприклад, низький ризик подовження інтервалу QT на електрокардіограмі);
- у хворих на ендокринопатію (з урахуванням взаємодії із препаратами);
- у пацієнтів, які страждають на шизофренію і вживають психоактивні/токсичні речовини чи алкоголь (Winklbaur B., 2006; Brunetti M. et al., 2012);
- у літніх хворих, оскільки немає відмінностей між фармакокінетикою у здорових добровольців похилого віку та молодших пацієнтів (Lester P.E., Lam S., 2010).

Д.О. Мангубі зробив висновок, що атипичні АП рекомендовані для терапії шизофренії у більшості клінічних випадків та завжди — для лікування первинного психотичного епізоду (Lehman A.F. et al., 2004). Серед інших препаратів слід виділити арипіпразол, позитивні ефекти якого сприяють поліпшенню якості життя та соціального функціонування хворих на шизофренію.

Підготувала **Галина Смолій**

UA-ARIP-PUB-122018-003

Арипіпразол®

Арипіпразол



Перейди
на **СВІТЛИЙ**
бік життя

- Препарат вибору для пацієнтів із шизофренією при несприятливому метаболічному профілі¹
- Покращує соціальне функціонування²⁻⁴
- Доведена біоеквівалентність оригінальному арипіпразолу⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату АРИПІПРАЗОЛ®
Діюча речовина: арипіпразол; 1 таблетка містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг (у перерахунку на 100% сушу речовину арипіпразол). **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакологічна група:** Психотропні засоби. Антипсихотичні засоби. Інші нейролептики. Код АТХ N05A X12. **Фармакологічні властивості.** Терапевтична дія арипіпразолу в лікуванні шизофренії та біполярного розладу типу I обумовлена сполученням чистого агонізму відносно рецепторів дофаміну D2 і серотоніну 5-HT_{1A}, а також антагонізмом відносно рецепторів серотоніну 5-HT_{2A}. Відомо, що арипіпразол викликає антагоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіперактивності і агоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіпоактивності. Арипіпразол має високу афінітність зв'язування із вітні відносно рецепторів дофаміну D2 і D3, рецепторів серотоніну 5-HT_{1A} і 5-HT_{2A}, а також помірну афінітність відносно рецепторів дофаміну D4, серотоніну 5-HT_{2C}, 5-HT₇, адренергічних рецепторів альфа-1 і рецепторів гістаміну H1. Арипіпразол також має помірну афінітність відносно серотонінових рецепторів і не має помітної афінітності відносно мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, крім підтипів дофаміну і серотоніну, може пояснювати деякі інші клінічні ефекти арипіпразолу. **Показання.** Препарат Арипіпразол® показаний для лікування шизофренії у дорослих. Арипіпразол® показаний також для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та які відповідали на лікування арипіпразолом. **Протипоказання.** Перечутливість до арипіпразолу або до будь-якого іншого компонента препарату. **Побічні реакції.** Збудження, безсоння, неспокій, екстрапірамідні порушення, втрата ваги, тремор, запаморочення, сонливість, судинний ефект: головний біль, розмитість поля зору, диспепсія, блювання, нудота, запор, надмірне слиновиділення; втома (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/15765/01/01, №UA/15765/01/02. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Б. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Hasan A. et al. (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2-44. 2. Matsuda Y. et al. Effects of risperidone and aripiprazole on neurocognitive rehabilitation for schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2014; 68: 425-431. 3. Wang J. et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic drugs in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. Neural Regen Res 2013; 8: 277-286. 4. Bervoets C. et al. Effect of aripiprazole on verbal memory and fluency in schizophrenic patients: results from the ESCAPE study. CNS Drugs. 2012 Nov;26(11):975-82. 5. Bioequivalence Study Number 464/14, Clin. Report, Jan. 2016.

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



Швейцарські стандарти якості

Есцитам

Есциталограм



Підтримка
полегшує
ЖИТТЯ

- Доведена ефективність при депресіях і тривогах¹⁻⁴
- Біоеквівалентний оригінальному есциталограму⁵
- Один з найдоступніших за ціною есциталограмів в Україні⁶



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЕСЦИТАМ
Діяча речовина. Есциталограм. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг або 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. **Фармакологічні властивості.** Есцитам є антидепресантом, селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, що зумовлює клінічні і фармакологічні ефекти препарату, має високу спорідненість до основного зв'язувального елемента і суміжного з ним алостеричного елемента транспортера серотоніну та не має зовсім або має дуже слабку здатність зв'язуватися з низкою рецепторів, включаючи серотонінові 5-HT_{1A}, 5-HT₂-рецептори, дофамінові D₁- та D₂-рецептори, α₁-, α₂-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H₁, M-холінергічні рецептори, бензодіазепінові та опіатні рецептори. **Показання.** Лікування великих депресивних епізодів, панічних розладів з або без агорафобії, соціальних тривожних розладів (соціальна фобія), генералізованих тривожних розладів, обсесивно-компульсивних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до есциталограму або до інших компонентів препарату, одночасне лікування інгібіторами MAO або пімозидом. **Побічні реакції.** Нудота, зниження або посилення апетиту, діарея, запор, блювання, сухість у роті, тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо, аноргазмія у жінок, безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор, синусити, позичання, посилене потовиділення, артралгія, міалгія, розлади еякуляції у чоловіків, імпотенція, втома, прискі, збільшення маси тіла, симптоми відміни тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/13228/01/01. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асінно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
1. Boulenger et al. Curr Med Res Opin 2006; 22:1331-4. 2. Khan et al. Clin Drug Invest 2007; 27: 481-92. 3. Montgomery et al. Int J Psychopharmacology 2006; 21: 297-309. 4. Baldwin et al. Br J Psychiatry 2006; 189: 264-1. 5. Bioequivalence Study Number 2007-003996-38, Clin. Report. Dec. 2007, Summary, p. 8. 6. Тижневик «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

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

acino
Швейцарські стандарти якості

І.А. Марценковський, к. мед. н., завідувач відділу психічних розладів дітей та підлітків
Науково-дослідного інституту психіатрії МОЗ України, м. Київ

Сучасні досягнення та перспективи розвитку нейропсихофармакології

За матеріалами 31-го Конгресу Європейської колегії нейропсихофармакології (6-9 жовтня 2018 року, м. Барселона, Іспанія)

У жовтні в Барселоні відбувся 31-й Конгрес Європейської колегії нейропсихофармакології (ECNP). Понад 5 тис. делегатів зі всіх країн світу взяли участь у роботі наукового форуму, 22 фахівці представляли Україну. До вашої уваги представлено огляд найвизначніших виступів і подій у межах заходу.

Програма конгресу була різноманітною як за тематикою презентацій — представлені огляди нейробіологічних, психофармакотерапевтичних і психотерапевтичних випробувань, дані метааналізів, корпоративних досліджень фармацевтичних компаній, так і за формами програмних заходів. Результати фундаментальних досліджень були представлені в шести пленарних лекціях всесвітньо відомих вчених, лауреатів наукових премій ECNP.

Лекція професора **Ееро Кастрена**, лауреата премії Анни Моніки (Центр нейробіології Університету Гельсінкі, Фінляндія) була присвячена дослідженням нейротрофічних факторів, зокрема впливу нейротрофічного фактора мозку (BDNF) і тропоміозинового тирозинкіназного рецептора (TrkB) на мозок дорослих та їхній ролі у пластичності нейронів, механізмах реалізації клінічних ефектів антидепресантів.

У своїй доповіді професор **Пітер Даян** (Університетський коледж Лондона, Велика Британія) «Обчислювальна психіатрія» акцентував увагу на математичних моделях функціонування нейронних систем у забезпеченні нейрокогнітивного функціонування: відчутті, сприйнятті та навчанні. Подібні моделі можуть бути використані при створенні штучного інтелекту, розробці нових терапевтичних стратегій для когнітивних порушень, специфічних затримок розвитку шкільних навичок (дислексії).

Професор **Хосепе Далмау** із Каталонського інституту науково-дослідної діяльності та перспективних досліджень (ICREA) Університету Барселони (Іспанія) висвітила патогенез аутоімунних порушень та їхнє значення при психічних захворюваннях, зокрема шизофренії, біполярному розладі. Були також систематизовані дані щодо синаптичних аутоімунних енцефалітів з антиглобулінами до анти-N-метил-D-аспартатних (NMDA) рецепторів, що супроводжуються їх видаленням із синапсів. Сучасні дослідження підтримують глутаматергічну модель шизофренії та концепцію базальних енцефалітів із психічними симптомами на початку хвороби.

Професор **Трейсі Л. Бейл** працює директором Центру нейро-розвитку та психічного здоров'я жінок у Медичній школі Університету штату Меріленд (Балтімор, США). Її лекція була присвячена розумінню ролі дисрегуляції внаслідок стресу при нейропсихіатричних захворюваннях. Особливий інтерес викликають викладені доповідачем моделі батьківського стресу та залученості зародкових клітин у трансгенеративне епігенетичне програмування нейророзвитку.

Патрісія Конрод з Університету Монреаля (Канада) є клінічним психологом, професором психіатрії, старшим клінічним фахівцем у відділі наркозалежних. В її лекції основну увагу було приділено результатам дослідження когнітивних, особистісних і біологічних факторів ризику розвитку та підтримки залежності від наркотичних речовин, а також питанням коморбідності з іншими психічними розладами. Доповідач розробила власні підходи до лікування та профілактики залежностей від психоактивних речовин, науково обґрунтовані інтервенції, скеровані на особистість, та нейрокогнітивні процеси, відмінні при різних підтипах зловживань психоактивними речовинами.

Лауреат премії ECNP із нейропсихофармакології, професор психіатрії **Меріон Лебойер** (Університет Парі-Ест Креть, Франція) прочитала лекцію «На шляху до прецизійної медицини у психіатрії». Доповідач керує лабораторією «Трансляційна психіатрія» Інституту біомедичних досліджень Мондор (Інсерм U955), та її виступ був присвячений обґрунтуванню можливості розробки діагностичного інструментарію для кращої ідентифікації однорідних підгруп психічних розладів і розробки інноваційних методів на основі встановлених механізмів патогенезу афективних, психотичних порушень, розладів аутистичного спектра. Основну увагу доповідач приділила генетичним та екологічним факторам ризику. Зокрема, вона розповіла про дослідницькі проекти, які дозволили отримати значущі для психіатрії та неврології результати, як-от ідентифікація мутацій генів, що беруть участь у синаптогенезі при аутизмі, асоціація факторів генетичної вразливості при біполярних розладах, імунні дисфункції при афективних і психотичних розладах.

Форми наукової комунікації конгресу включали традиційні паралельні наукові симпозиуми, щоденні сесії в межах програми розвитку кар'єри (професійного навчання), інтерактивні воркшопи. В інтерактивному режимі проводилися сесії мозкового штурму (Brainstorming sessions) — малі цілеспрямовані сеанси взаємодії, організовані членами ECNP на ту чи іншу тему, за їхнім вибором. Під час таких сесій організатор і другий експерт проводили обговорення у конкретній сфері інтересів. Іншою інтерактивною формою були «зустрічі біля багаття» (Campfire session) — експериментальні неформальні інтерактивні заняття в маленьких групах. Хтось із числа присутніх протягом п'яти хвилин представляв якусь тему, а потім розпочиналася загальна дискусія. На кожній сесії були місця для 20 учасників конгресу, групи працювали за принципом «хто першим



І.А. Марценковський

прийшов — першим обслужений». Сесії з розвитку кар'єри (Career development sessions) — інтерактивні тренінги для малих груп, які проводили провідні фахівці в певних галузях. Спеціально запрошені експерти ділилися з учасниками своїми багатими знаннями і досвідом. Теми інтерактивних обговорень викликали особливий інтерес у молодих фахівців і вчених, але сесії були відкритими для всіх. Заходи з розвитку кар'єри проводилися щодня під час обідньої перерви.

У традиційній для конгресів ECNP ключовій сесії (Keynote session) слово зазвичай надається всесвітньо відомому експерту, спеціально запрошеному представити тему, яка має зацікавити аудиторію. Лектором на 31-му Конгресі ECNP став **Гарет Ленг**, професор експериментальної фізіології Единбурзького університету (Шотландія, Велика Британія), який розповів про нейробіологічні та культуральні дослідження харчових уподобань і переїдання.

Професор наголосив, що охорона здоров'я людей серед іншого включає втручання, спрямовані на їхнє залучення до здорового способу життя. Таку стратегію все частіше застосовують уряди різних країн світу, тому природно досліджувати харчову поведінку в суспільстві та напрацьовувати підходи до поліпшення здоров'я шляхом її модифікації.

Для того щоб розробити політичні рекомендації, які, ймовірно, будуть ефективними, потрібні правильні прогнози щодо наслідків запропонованих втручань у харчову поведінку людей, і для цього слід краще зрозуміти біологічні та культуральні детермінанти вибору їжі, наголосив Гарет Ленг. Ці детермінанти включають дієтичні компоненти, наприклад харчові уподобання: улюблені продукти, посилювачі смаку, сіль, алкоголь, а також різноманітні культуральні та соціальні навантаження, когнітивно-афективні чинники (вплив стресу, стану здоров'я, наявність тривоги чи депресії), сімейні, генетичні та епігенетичні впливи. На вибір їжі також впливає низка фізіологічних механізмів, зокрема аферентні сигнали від шлунково-кишкового тракту та жирової тканини, які регулюють не лише почуття голоду та ситості, а й мотивацію вживати певні поживні речовини, відчуття під час їди. Таким чином, щоб розробити базу доказів, необхідну для ефективної політики, науковці повинні будувати мости розуміння на різних рівнях знань. Потрібно створювати експериментальні, політичні, трансляційні моделі, які з'єднають результати лабораторних досліджень із реальним життям людини, систематизуватимуть наукові знання з різноманітних дисциплін, нададуть можливість прогнозування відповідних політичних рішень.

Харчова залежність є сферою особливого інтересу для дослідників, які намагаються пояснити деякі процеси та/або форми поведінки, що є передумовою розвитку ожиріння. Наукова дискусія про харчову залежність, обсесивне та компульсивне переїдання знаходиться на стадії становлення, проте вона має потенційно важливі наслідки для формування стратегій лікування й профілактики. Професор Ленг запропонував задуматися про доцільність терміну «харчова залежність», в якому поєднуються поняття залежності, основаної на речовині, та поведінкової. Наявні нині дані про харчову залежність на основі речовин є недостатніми, почасти тому, що систематичні клінічні та трансляційні дослідження все ще знаходяться на ранній стадії.

Люди, які страждають від переїдання, і наркозалежні мають порушення нейротрансмісії дофаміну, що регулює нейронні системи, пов'язані не тільки з чутливістю до винагород і мотивації заохоченнями, але також із навчанням, самоконтролем, реакцією на стрес та інтероцептивною обізнаністю. Інші дослідження також демонструють відмінності між залежними від їжі та речовин. Такі розбіжності пов'язують із тим, які периферичні сигнали, задіяні в гомеостатичному контролі, впливають на споживання їжі. Можна виділити як мінімум три варіанти генного поліморфізму (GAD2, Taq1A1, FTO), що корелюють із виникненням ожиріння в результаті переїдання. Цікавими є дані про коморбідність із переїданням та ожирінням гіперкінетичного розладу. Станом на січень 2015 р., ліздеksamфетамін є єдиним лікарським засобом, схваленим Управлінням з контролю якості продуктів і медикаментів США (FDA) спеціально для терапії психогенного переїдання. З цією метою

також використовуються антидепресанти, протипілептичні засоби і препарати для лікування ожиріння. Було встановлено, що селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C), такі як флувоксамін, флуоксетин і сертралін, а також дофамінергічний антидепресант бупропіон ефективно зменшують частоту епізодів переїдання і сприяють зниженню ваги. Для терапії ожиріння при переїданні, метаболічному синдромі, а також метаболічному синдромі, зумовленому пролактинемією та гіперглікемією при лікуванні атипівними антипсихотиками, відповідно до результатів контрольованих досліджень, можна використовувати ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК; метформін, гліметірид або комбінацію метформіну та розиглітазону.

Лектор розглянув сучасні діагностичні та нейробиологічні концепції пов'язаних і не пов'язаних із речовинами залежних розладів і навіть докази їхньої подібності та відмінності.

Окрім того, варто зазначити, що п'ять паралельних наукових симпозиумів проводилися щодня вранці і вдень. Серед паралельних можна виділити регулярні симпозиуми (Regular symposia), симпозиум нового бачення (New Finding symposium), альтернативні сесії (Alternative sessions), сесії для обговорення регуляторних документів (Regulatory spotlight sessions) та сесії підвищення кваліфікації (Educational update sessions).

Кожний регулярний симпозиум складався з чотирьох 25-хвилинних доповідей на конкретну тему. Після кожного виступу учасники сесії мали 10 хв для відповідей на запитання та обговорення. Найцікавішими, як на мій погляд, були симпозиуми, присвячені: стрес-індукованому нейрозапаленню та його ролі при нервово-психічних розладах; використанню нейровізуалізації для підвищення ефективності розробки лікарських засобів для лікування афективних розладів; епігенетичному та функціональному перепрограмуванню при залежностях від психоактивних речовин; ролі молекулярних ко-модуляторів при психічних, нейродегенеративних і метаболічних захворюваннях; прогресу в розробці медикаментів — новим лікарським засобам та їхнім клінічним випробуванням; інноваційним підходам до персоналізованої терапії депресій; використанню сучасних цифрових технологій пацієнтами та дослідниками; розумінню біології агресії та автоагресії у підлітків та молодих дорослих; пошуку маркерів чутливості до лікування біполярного розладу стабілізаторами настрою; пошуку нейробиологічних маркерів ризику суїцидів при рекурентних та біполярних депресіях; скринінгу предикторів хвороби Альцгеймера; позитивній психіатрії (психонейробіології пружності); популяційним дослідженням, що впливають на діагностику афективних розладів у дітей; впливу психічних порушень у матері під час вагітності на психічне здоров'я нащадків; персоналізованим втручанням при посттравматичному стресовому розладі.

Симпозиум нового бачення складався з восьми доповідей переможців конкурсу постерів на семінарі ECNP для молодших вчених у Європі, який проводиться щороку в березні у Ніцці (Франція).

На додаток, цікавими були альтернативні сесії, які проводилися в новому форматі з інтерактивним обговоренням гарячих, подекуди контроверсійних тем. Так, ECNP було проведено дискусію на тему «Від психодилетиків до риби на ролері: навчаючись незвичайному». Дискусію присвятили питанням вживання психодилетиків, зокрема псилоцибіну, у деяких молодіжних субкультурах із метою розширення свідомості та впливу на духовний аспект особистості, обговоренню клінічних і культуральних аспектів вживання галюциногенів.

Ще однією альтернативною сесією була панельна дискусія на тему «Скоріше однакова, ніж інша? Стан доказів, щодо концепції спільної етіології психічних розладів». Німецькими психіатрами Г. Нейманом і Е. Целлером, а пізніше і В. Грізінгером — найавторитетнішим психіатром свого часу — було висловлено припущення, що всі психічні розлади, незважаючи на їхню клінічне різноманіття, необхідно розглядати як єдиний процес зі спільною етіологією. Найчіткіше гіпотеза була сформульована В. Грізінгером у вигляді декількох кардинальних тез, і надалі вона позначалася як теорія «єдиного психозу». Згодом таку концептуалізацію було достатньо аргументовано спростовано прихильниками нозологічного напрямку. Введення Міжнародного класифікатора хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) супроводжувалося рекомендацією відмови від попередньої пастерівської парадигми моделі хвороби, проте спроби виділити відмінні клінічні фенотипи з різними механізмами розвитку та етіологію тривають донині.

Цікавою була сесія, присвячена питанням нормативного регулювання, яка пройшла в форматі інтерактивного діалогу усіх присутніх на конгресі та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA). Сесія стала чудовою нагодою для обміну думками щодо розуміння результатів наукових і трактування нормативних документів. Учасники дискусії наголосили на існуванні проблеми: відсутності єдності між рекомендаціями FDA та EMA, результатами наукових досліджень і реальною клінічною практикою, суспільною інформацією та міфами.

Організації споживачів психіатричних послуг, батьки дітей із психічними розладами часто вважають, що для лікування психічних розладів лікарі мають призначати тільки ті препарати, які отримали схвалення EMA. Проте в реальності більшість лікарських засобів, які використовують клініцисти, такого підтвердження не мають. У педіатрії, наприклад, менш ніж 10% застосовуваних медикаментів мають схвалення EMA або FDA для призначення у дитячій практиці.

Деякі сучасні атипівні антипсихотики, наприклад арипіпразол, zipразидон, оланзапін, рекомендовні FDA, але не схвалені EMA. Для реєстрації нових лікарських засобів EMA необхідне проведення клінічних досліджень, які доводять перевагу нового препарату над звичайні використовуваним за такими показаннями. Для реєстрації FDA достатньо надати докази ефективності медикаменту порівняно із плацебо. Нові правила EMA призвели до зменшення числа клінічних випробувань у Європі, що мали на меті реєстрацію застосування нових молекул.

Провідні професійні асоціації на підставі результатів контрольованих наукових досліджень і проведених метааналізів також рекомендують призначення лікарських засобів, при цьому вони

посилаються на спеціальні ранги, рівні їхньої доказовості. Деякі препарати, наприклад конвенційні нейролептики, рекомендовані EMA чи FDA для педіатричної практики багато років тому, мають низькі рівні доказовості щодо ефективності та безпеки застосування. Це означає, що існує висока ймовірність того, що рекомендації щодо призначення цих ліків можуть бути переглянутими в разі проведення сучасних контрольованих досліджень.

Сучасна клінічна практика не досконала. Споживачі психіатричних послуг бажають призначення найідеальнішого лікарського засобу. Але часто його не існує, і клінічно обґрунтованим є використання інших медикаментів. Учасники дискусії досягли порозуміння стосовно того, що безпека застосування тих чи інших препаратів має базуватися на застереженнях EMA, враховувати особливості призначення у вагітних, коментарі провідних професійних асоціацій, клінічні рекомендації.

Окремої уваги учасників конгресу заслуговували промислові сесії, зокрема сателітні симпозиуми та заходи обміну експертними думками, що проводилися за фінансової підтримки фармацевтичних компаній. Наукові програми симпозиумів були погоджені відповідно до строгих вимог Комітету з наукової програми 31-го Конгресу ECNP та акредитовані Європейською радою з акредитації для продовження медичної освіти (EACCME). Науковий рівень сателітних симпозиумів і професіоналізм спікерів були дуже високими, що стало важливою передумовою загального успіху конгресу.

Низка сателітних симпозиумів, організованих фармкомпаніями, викликала особливий інтерес, серед них:

1. «Підвищена увага до потреб пацієнта як перспектива поліпшення результатів при терапії шизофренії» з **Софією Бріссос** (Португалія), **Джоном М. Кейном** (США), **Хосе Мануелем Оліа-мерасом** (Іспанія), **Стівеном Поткінгом** (США) у ролі експертів. Спікери обговорили різницю в очікуваннях лікарів, родичів та пацієнтів від терапії шизофренії; індивідуалізацію терапевтичних стратегій; цілі та ефективність тривалого лікування у разі досягнення та недосягнення якісної ремісії; переваги терапії з використанням ін'єкцій лікарських засобів із довготривалою дією.

2. «Функціональне відновлення при депресіях: ми робимо це, бо саме цього потребує лікування депресії?» за участю експертів із Китаю (**Янь Лін Він**), Австралії (**Бернхард Бауне**), Бельгії (**Коен Деміттенар**), США (**Марк Оперер**).

3. «Від ефективності конвенційних антидепресантів до реальної дієвості лікування депресій» із такими експертами, як **Ірія Гранде** (Іспанія), **Ендіро Дж. Катлер** (США), **Пратап Чокка** (Канада).

Також за підтримки фармацевтичної компанії відбувся сателітний симпозиум «Життя з шизофренією: як додати якість і роки до життя пацієнтів?» із професором **Едуардом Парелладо** (Іспанія), професором **Ярі Тійоненом** (Швеція) та професором **Ребеккою Ленцер** (Німеччина). Предметом обговорення були потенційні механізми, що лежать в основі нейропрогресу при шизофренії, важливість ранніх втручань та цілеспрямованої профілактики у групах специфічного ризику, важливість безперервного лікування для зниження смертності при шизофренії. Експертами надані рекомендації щодо того, як поліпшити рівень функціонування та якість життя пацієнтів із шизофренією.

Крім того, був презентований сателітний симпозиум на тему «Механізми, що лежать в основі клінічних проявів терапевтичної резистентності при шизофренії» з доповідями **Олівера Хауса** (Велика Британія) про природу первинної резистентності до антипсихотичної терапії, **Анни-Ноель Самахи** (Канада) — про механізми формування вторинної резистентності до терапії та **Офери Агіда** (Канада) — щодо клінічних фенотипів лікування резистентності.

Ще один сателітний симпозиум «Менеджмент великого депресивного розладу: проблеми поточних стратегій та перспективи на майбутнє» з лекціями професора **Анни Гонсалес-Пінто** (Іспанія), професора **Едуарда Вісти** (Іспанія) та панельною дискусією за участю професора **Джона Крістала** (США), професора **Філіпа Курта** (Франція) та професора **Анни Гонсалес-Пінто** був присвячений обговоренню поширеності резистентних депресій, клінічних критеріїв дефініції резистентності, нейробиологічних механізмів формування резистентності та стратегій лікування.

Також у межах конгресу відбувся симпозиум на тему «Інтеграція очікувань пацієнтів у менеджменті їх депресій». Були представлені доповіді **Еллен Франк** (США), **Коена Деміттенара** (Бельгія), **Девіда Кастле** (Австралія), в яких розглянуті питання поширеності депресивних і тривожних розладів у світі, тяжкості соціальних наслідків та незадоволеності потреб у лікуванні за результатами дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я. Також були надані дані щодо високого рівня коморбідності депресивних і тривожних розладів при шизофренії.

Тривожні та депресивні симптоми часто зустрічаються у хворих на шизофренію протягом всієї хвороби: з передбачуваною поширеністю 15% для паничного, 29% — для посттравматичного стресового та 23% — для обсесивно-компульсивного розладів. Коморбідна депресія зустрічається у 50% пацієнтів, 47% осіб із шизофренією вживають психоактивні речовини.

У межах симпозиуму також обговорено можливість використання когнітивно-поведінкової психотерапії (CBT) як інноваційного методу, що дозволяє зменшити незадовільний попит у менеджменті депресії пацієнта. Окремо були висвітлені питання нейробиологічних механізмів маніфестації депресій із біполярним перебігом.

На симпозиумі «Нові тенденції в дослідженнях та лікуванні шизофренії» з доповіддю виступив професор **Стівен Штал** (США) — автор численних визнань у світі підручників і посібників із нейропсихофармакології. Він розповів про сучасні стратегії синтезу нових антипсихотичних засобів, зокрема провів порівняльний аналіз антагоністів та часткових агоністів допаміну. Доповіді **П'єра Мішеля Льюркі** (Франція) та **Сільвані Галдерісі** (Італія) були присвячені концептуалізації лікування негативних симптомів шизофренії.

UA-QUXR-PUB-122018-001



Кветирон

Кветіапін

Кветирон XR

Кветіапін пролонгованої дії



Керована

потужність ефекту

- Доведена ефективність при шизофренії, біполярному розладі та депресії¹⁻³
- Один з найдоступніших за ціною кветіапінів в Україні⁴



Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів
КВЕТИРОН 25, 100, 200. Діюча речовина. Кветіапін (у формі кветіапіну фумарату). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, по 100 мг або по 200 мг. **Фармакологічна група.** Антипсихотичні засоби. **Фармакологічні властивості.** Кветіапін має вищу спорідненість з рецепторами серотоніну (5-HT₂), ніж з рецепторами допаміну (D₁ і D₂) у головному мозку, має високу спорідненість з гетаніновими та α₁-адренорецепторами, але меншу спорідненість з α₂-адренорецепторами та не має спорідненості з M-холінергічними та бензодіазепіновими рецепторами. Кветіапін спричиняє лише слабку каталепсію при введенні дози, яка ефективно блокує дофамінові D₂-рецептори, обумовлює селективне зниження активності мезолімічних А₁₀ дофамінергічних нейронів порівняно з А₉ гігостратіальними моторними нейронами. **Показання.** Шизофренія, маніакальні епізоди, пов'язані з біполярними розладами, великі депресивні епізоди, пов'язані з біполярними розладами; профілактика рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами, у яких мінімальні нападці піддавалися лікуванню кветіапіном. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Одночасне застосування інгібіторів цитохрому P450 3A4, таких як: інгібітори ВІІ-протеази, азольні протигрибкові препарати, еритроцити, кларитромицин і нефазодон. **Побічні реакції.** Зниження рівня гемоглобіну, лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, гіперпролактинемія, зниження загального Т4, зниження вільного Т4, підвищення рівнів тригліцеридів у сироватці крові, підвищення загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ), зниження холестерину ЛПВЩ, збільшення маси тіла, посилені апетит, підвищення рівня глюкози у крові до рівня гіперглікемії, аномальні сни та нічні кошари, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка, запаморочення, сонливість, головний біль, екстрапірамідні симптоми, дисартрія, тахікардія, нечіткість зору, ортостатична гіпотензія, задишка, сухість у роті, запор, диспепсія, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові, підвищення рівня гамма-ГТ, синометричний, легка астенія, периферичний набір, дратівливість тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **В. П. МОЗ України:** NUA/8372/01/01, NUA/8372/01/02, NUA/8372/01/03, Наказ МОЗ України від 13.05.2013 №967, зміни від 02.12.2016 №1259.
КВЕТИРОН 25, 100, 400. Діюча речовина. Кветіапін (у формі кветіапіну фумарату). **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії по 200 мг або по 400 мг. **Фармакологічна група.** Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H04.
Фармакологічні властивості. Кветіапін та його активні метаболіти кветіапіну взаємодіють з неротраंसмітерними рецепторами, виявляють спорідненість із серотоніновими (5HT₂) та дофаміновими D₁- та D₂-рецепторами мозку, і саме ця комбінація рецепторного антагонізму з високою селективністю до 5HT₂ — відносно рецепторів D₂ вважається такою, що сприяє клінічній антипсихотичній ефект та низькій схильності до екстрапірамідних побічних симптомів препарату. Препарат не спричиняє значущості дофамінові D₂-рецептори після тривалого застосування. Кветіапін призводить лише до слабкої каталепсії при застосуванні дози, що ефективно блокує дофамінові D₂-рецептори, демонструє селективність щодо лімітованої системи, спричиняючи при тривалому застосуванні депривацію блоку мезолімічних, але не гігостратіальних дофамінових нейронів. **Показання.** Кветіапін XR показаний для лікування шизофренії, асоційованої поведінкової рецидиву у пацієнтів зі стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримуючу терапію кветіапіном XR, біполярного розладу, зокрема для лікування гострих і тихих маніакальних епізодів при біполярному розладі, для лікування депресивних епізодів при біполярному розладі, для попередження наступного епізоду захворювання у пацієнтів з біполярним розладом, у пацієнтів з маніакальними або депресивними епізодами, при яких лікування кветіапіном є ефективним, для супутнього лікування депресивних епізодів у пацієнтів з депресивним розладом, у яких зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами. До початку лікування лікарю необхідно ретельно вивчити профіль безпеки Кветіапіну XR. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому P450 3A4, таких як: інгібітори ВІІ-протеази, азольні протигрибкові препарати, еритроцити, кларитромицин і нефазодон. **Побічні реакції.** Зниження рівня гемоглобіну, лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, гіперпролактинемія, зниження загального Т4, зниження вільного Т4, підвищення рівнів тригліцеридів у сироватці крові, підвищення загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ), зниження холестерину ЛПВЩ, збільшення маси тіла, посилені апетит, підвищення рівня глюкози у крові до рівня гіперглікемії, незвичайні сни та нічні кошари, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка, запаморочення, сонливість, головний біль, екстрапірамідні симптоми, дисартрія, тахікардія, відчуття серцебиття, нечіткість зору, ортостатична гіпотензія, диспепсія, сухість у роті, запор, диспепсія, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові, підвищення рівня гамма-ГТ, синометричний, легка астенія, периферичний набір, дратівливість, прискіслі сновидіння. **В. П. МОЗ України:** NUA/14089/01/01, NUA/14089/01/02, NUA/14089/01/03, Наказ МОЗ України від 01.12.14 №905.
Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лєнце, 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 розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
¹ Yatham L.N. et al. *Bipolar Disorders*. 2013; 15: 1–44. ² Kennedy S.H. et al. *Journal of Affective Disorders*. 2009; 117 (Suppl.1): S1–S64. ³ У комбінації з антидепресантами. ⁴ Тижневик «Аптека», <http://www.apтека.ua>.

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



Швейцарська якість, українська ціна

Левіцитам

Леветирацетам



Приборкай енергію
ХВИЛІ

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів^{1,2}
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії³⁻⁵
- Один з найдоступніших за ціною леветирацетамів в Україні⁶



Препарат року 2017

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина. Леветирацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Розчин орального 100 мг/мл. **Фармакотерапевтична група.** Проти-епілептичні засоби. Леветирацетам. **Фармакологічні властивості.** Леветирацетам впливає на внутрішньоклітинний рівень Ca^{2+} шляхом часткового пригнічення току через Ca^{2+} канали N-типу і зменшення вивільнення Ca^{2+} з інтраєрихтальних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцину-регульованого току, зумовлене дією цинку і β -карболінами, а також зв'язувався зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування з білком синаптичних везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейотрансмітерів. **Показання.** Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні: парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 6 років (для таблеток), у дорослих і дітей масою від 7 кг (для розчину орального), хворих на епілепсію; міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію; первинно генералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судороги, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризики підвищуються при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астенич/стомованість тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України.** Таблетки: №UA/11396/01/01, №UA/11396/01/02. Розчин оральний: №UA/11396/02/01. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар 8. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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



Швейцарські стандарти якості

II Науково-практична школа з питань аутизму — актуальні проблеми та шляхи їх вирішення

7-9 червня 2018 р. за сприяння Міжнародної академії медичної освіти, секції дитячої психіатрії Асоціації психіатрів України, Науково-дослідного інституту психіатрії МОЗ України, Інституту педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України пройшла II Науково-практична школа з питань аутизму. Провідні спеціалісти з дитячої психіатрії розглянули не лише лікувально-діагностичні аспекти допомоги дітям з аутизмом, а й особливості її організації в Україні.



Питання коморбідних станів при розладах аутистичного спектра (РАС) та можливості фармакотерапії розкрив кандидат медичних наук, завідувач відділу психічних розладів дітей та підлітків Науково-дослідного інституту психіатрії МОЗ України І.А. Марценковський. Епідеміологічні дослідження демонструють, що від 54 до 70% осіб з аутизмом мають один чи більше психічних розладів (Simonoff, 2008; Hofvander, 2009; Croen, 2015; Romeno, 2016). Найчастіше серед них зустрічається розумова відсталість — у 75% випадків, епілепсії — у 25-30%. Розлади з дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ) виявляють у 30-61% дітей, тривожні розлади — 11-42%, депресії — 7% дітей і 26% дорослих, біполярний афективний розлад — 6-27% пацієнтів із РАС (Vannucchi, 2014; Guinchat, 2015). Подвійна діагностика РАС і шизофренії зустрічається нечасто. Проте терапія таких хворих є складною проблемою.

Основною метою лікування є: усунення психопатологічних симптомів аутизму та коморбідних розладів психіки; покращення проявів поведінкових порушень у вигляді агресії, самоушкоджень тощо; підвищення ефективності психосоціальних інтервенцій; поліпшення якості життя дитини та сім'ї. Можливості медикаментозної терапії при розладах РАС обмежені. Лікування має бути диференційованим залежно від коморбідного стану. При агресії, автоагресії, руйнівній поведінці рекомендовані атипичні антипсихотики — рисперидон, арипіпразол із 6 років, zipразидон, оланзапін — із 12 років, при РДУГ — метилфенідат, атомоксетин, гуанфацин, клонідин, при коморбідних депресіях — флуоксетин, при тривожних розладах, обсесях, повторюваній поведінці — сертралін із 6 років. При коморбідній гіпоманії чи манії рекомендовані солі вальпроєвої кислоти (зокрема у дітей дошкільного віку), солі літію, атипичні антипсихотики (з 12 років), при коморбідних епілепсіях — протиепілептичні препарати (ПЕП): солі вальпроєвої кислоти, леветирацетам, ламотриджин, топірамат. Серед ПЕП, за результатами контрольованого дослідження, проведеного співробітниками Науково-дослідного інституту психіатрії МОЗ України, виділені 4 кластери за рівнем впливу на РАС та коморбідні розлади. Лікарські засоби кластера 1 (вальпроати та ламотриджин) гармонійно впливають як на судоми, так і поведінкові розлади, асоційовані з РАС. ПЕП кластера 2 (карбамазепін, окскарбазепін, топірамат) частіше посилюють гіперактивність та імпульсивність дітей. ПЕП кластера 3 (етосуксимід та леветирацетам) мають найменший негативний вплив на інші клінічні ознаки РАС у дітей із коморбідними епілепсіями. ПЕП, включені до кластера 4 (фенітоїн, клоназепам), оцінені як такі, що негативно впливають на перебіг епілепсії та клінічні прояви коморбідного психічного розладу. Леветирацетам призначають як монотерапію при парціальних нападах з/без вторинної генералізації або у комплексному лікуванні парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дітей старше 6 місяців із вагою понад 10 кг; міоклонічних судом у дітей від 12 років із ювенільною міоклонічною епілепсією; первинно генералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дітей старше 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. Початкова, середня розрахункова й максимальна доза становить 10, 15 та 30 мг/кг відповідно двічі на добу.

Отже, при епілепсії у дітей із РАС може бути рекомендоване застосування леветирацетаму як препарату, який ефективно усуває симптоми епілепсії та чинить найменший негативний вплив на РАС.



Обласний дитячий невролог, завідувач неврологічного відділення Херсонської дитячої обласної клінічної лікарні А.Л. Горб у своїй доповіді розкрив клініко-параклінічні кореляції у пацієнтів із РАС. На основі ретроспективного аналізу медичної документації дітей зі встановленим діагнозом РАС було вивчено етіологічну природу взаємозв'язку клінічних проявів РАС та порушень, які діагностували параклінічно, з метою оптимізації програм обстеження таких хворих та надання їм кваліфікованої допомоги. Проаналізовано 70 історій хвороб та амбулаторних карток дітей, середній вік яких становив 4,1 року. Пацієнтів було розділено на дві групи: тільки із РАС та із РАС у поєднанні з когнітивним дефіцитом; розглянуто відмінності у результатах параклінічних обстежень.

На основі отриманих проміжних даних було підкреслено необхідність обстеження дітей саме сімейними лікарями та педіатрами на 18 і 24-му місяці життя із застосуванням модифікованого скринінгового тесту на аутизм для дітей раннього віку (М-CHAT). На думку доповідача, результати цього аналізу повинні бути обов'язковою частиною медичної карти пацієнта. Натомість специфічних електроенцефалографічних (ЕЕГ) змін у дітей із РАС немає — таке дослідження слід проводити за наявності пароксизмальних станів

у режимі моніторингу. ЕЕГ із картуванням може бути більш інформативною при порушеннях когнітивного розвитку. Також у зв'язку з відсутністю структурних змін головного мозку в більшості дітей із РАС нейровізуалізація є малоінформативною, але її варто застосовувати за наявності органічних неврологічних синдромів.



Президент асоціації дитячих неврологів, науковий керівник відділення психоневрології дітей із перинатальною патологією та орфанными захворюваннями Інституту педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України, доктор медичних наук Л.Г. Кирилова в доповіді «Епілептичні енцефалопатії та розлади аутистичного спектра: багато питань без достовірних відповідей» розкрила проблематику супутньої патології при РАС. Так, в основі розвитку РАС та епілепсії лежать загальні патогенетичні механізми, зумовлені генетичними причинами: порушенням синаптичної пластичності, процесів гальмування в корі головного мозку й синаптичного прунінгу, зв'язуванням з рецепторами та іонними каналами, зміною ефекту гамма-аміномасляної кислоти з деполаризації на гіперполяризацію в нейронах кальцієвих каналів гіпокампу, що призводить до збою у кальційзалежних механізмах розвитку — проліферації та міграції нейронів, синаптогенезу, пошкодження мікроколонок кортексу. Крім того, як незалежно, так і на додаток до генетичних розладів синаптичної пластичності під час розвитку можуть виникати зміни у мозку, зумовлені епілептогенезом або нападами, які порушують здатність синапсу модифікувати силу та призводять до появи РАС (Tuchman et al., 2013).

Нині є дані, що 21-30% дітей із РАС мають епілептичні напади (75% — фокальні, 25% — генералізовані), а 50-80% — епілептиформні зміни на ЕЕГ, переважно локалізовані у лобних і скроневих частках мозку. У зв'язку з цим у західних країнах застосовують алгоритм ЕЕГ-дослідження у пацієнтів із РАС з метою оптимального призначення антиконвульсивної терапії. Найчастіше застосовують солі вальпроєвої кислоти. Проте доцільним є призначення інших медикаментів із доведеною ефективністю, наприклад леветирацетаму. Особливостями препарату, важливими для його призначення у практиці дитячого невролога, є: оригінальний механізм дії, який полягає у вибіркової та комплексності, що дозволяє поєднувати його з іншими ПЕП; широкий спектр ефективності; сприятливий профіль переносимості. Важливо, що ні леветирацетам, ні його метаболіти практично не зв'язуються з білками крові (<10%) та метаболізуються практично без участі цитохрому P450, у зв'язку із чим немає навантаження на печінку та гепатотоксичності (Panayiotopoulos, 2000).



Старший медичний радник компанії Асіно, кандидат медичних наук Ю.В. Сульська у своїй доповіді «Твій безмежний світ: наше майбутнє у Ваших руках» розповіла про однойменний соціальний проект і ще раз підкреслила важливість проблеми аутизму та її впливу на суспільство. За статистичними даними, в 1970-ті рр. траплявся один випадок аутизму на 10 тис. дітей, 10 років тому — один на 250 дітей, а 5 років тому — один на 88 дітей. У США, де аутизм діагностується в одному із 68 випадків, цей показник ще на 30% вищий. Проблема аутизму пов'язана з низкою організаційних проблем, таких як: низький рівень обізнаності лікарів, педагогів, батьків щодо ранніх ознак аутизму; недостатня кількість досвідчених фахівців; відсутність необхідних умов для освіти дітей із РАС; відсутність загальної концепції, системного підходу до надання допомоги пацієнтам із РАС; низький рівень культури комунікації та взаємодії суспільства з людьми із особливостями розвитку та їхніми сім'ями. У зв'язку з цим був розроблений спеціальний соціальний проект «Твій безмежний світ», який має на меті: поліпшення навичок ранньої діагностики аутизму в педіатрів, сімейних лікарів, дитячих неврологів і психіатрів; інформаційну та психологічну підтримку сімей, які зіткнулися з даним діагнозом; допомогу в соціалізації та реабілітації пацієнтів. Загальним підсумком проведеної конференції стало те, що проблема РАС потребує посиленої уваги не лише з боку дитячих психіатрів, а й сімейних лікарів, дитячих неврологів. Надання якісної медичної допомоги цій категорії пацієнтів та їхнім родинам неможливе без участі загальнодержавних та регіональних органів, оскільки РАС є суспільною проблемою.

Підготувала Галина Смолій

UA-LEVI-PUB-122018-005



Терапія коморбідного пацієнта: фокус на доказовості

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

У медичній практиці лікарям часто доводиться мати справу із пацієнтами з поєднанням декількох захворювань і синдромів. З одного боку, такі ситуації зумовлені значною поширеністю основних хронічних неінфекційних хвороб та їхніми тісними патогенетичними взаємозв'язками. Зокрема, підвищення артеріального тиску може бути пов'язане з нирковою недостатністю, а порушення функції нирок, своєю чергою, спричиняє розвиток артеріальної гіпертензії (АГ). З іншого боку, поєднана патологія створює нову клінічну ситуацію, що вимагає контролю її особливостей при виборі лікарських засобів. Препарат, ефективний при одному захворюванні, може призвести до істотного погіршення супутнього або, навпаки, добре допомагає при обох патологіях. Проблема коморбідності (від лат. со – разом, morbus – хвороба) стає особливо актуальною в умовах демографічного старіння населення. Вплив супутніх патологій на клінічні прояви, діагностику, прогноз і лікування захворювань висвітлює у своїй доповіді лікар-кардіолог вищої категорії, професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету С.А. Тихонова.

Сучасний типовий портрет дорослого українського пацієнта, за даними дослідження В.М. Коваленко та В.М. Корнацького (2016), представлений поєднанням найпоширеніших серцево-судинних патологій, зокрема АГ, більш ніж у 10,5 млн осіб (4,6 млн працездатного віку), ішемічної хвороби серця – у понад 7,8 млн осіб (включно із 42 тис., що перенесли інфаркт міокарда), цукрового діабету (ЦД) – близько 2 млн хворих (95% мають ЦД 2-го типу), цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) – 2 млн пацієнтів (17526 на 100 тис. осіб). Встановлено, що поширеність ЦВЗ за останні 10 років збільшилась удвічі.

У німецькому ретроспективному дослідженні судинної коморбідності 1988-1994 і 2009-2008 рр. було встановлено, що за останні 10-річчя кількість хворих у дорослій populacji, що мають як мінімум п'ять захворювань, зросло із 42 до 58% (Wong C. et al., 2014). Поєднання 3-5 захворювань в осіб від 61 року зустрічається більш ніж у 34% випадків, молодшого віку – до 20% (Roger V.L. et al., 2013).

На початку року у виданні *Neuropharmacology* опубліковане демонстративне дослідження Rej N. Kalaria, присвячене особливостям патоморфології, механізмів формування та прогресування судинної деменції. За його даними, ЦВЗ – це та патологія, яка у зв'язку зі збільшенням тривалості життя є субстратом для формування когнітивних порушень навіть більшою мірою, ніж хвороба Альцгеймера (ХА). Найчастішими формами ЦВЗ визнано ішемічний інсульт та церебральні ішемічні пошкодження. Найбільш поширеними судинними причинами деменцій, особливо в осіб похилого віку, є захворювання дрібних судин головного мозку із формуванням ділянок лейкоареозу. АГ стимулює прогресування ураження крупних судин та формування клінічно явних та «німих» церебральних інсультів. Окрім того, зі збільшенням стажу хвороби змінюється структура серця, що призводить до скорочення серцевого викиду та, відповідно, зменшення мозкового кровопостачання.

Головною особливістю АГ, що сприяє розвитку хвороби Бінсвангера, є різке коливання артеріального тиску (АТ). Доповідач наголосила на тому, що потрібно пам'ятати про класи медикаментів, що впливають на варіабельність АТ. Його коливання підвищують препарати короткої дії (каптоприл, каптопрес) та бета-адреноблокатори, знижують – блокатори кальцевих каналів (групи амлодипіну), лікарські засоби добової дії, а також ефективні більш ніж 18 годин (периндоприл, раміприл, лізиноприл). Наступними факторами є порушення циркадного ритму АТ (non-dipper, night-peaker, надмірне ранкове підвищення), АГ 3-го ступеня, ускладнена АГ (інсульт) та сімейний анамнез когнітивних розладів (Чуприна С.Е. і співавт., 2017).

ЦД суттєво сприяє прогресуванню когнітивних порушень шляхом прискорення розвитку атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, зниження фібринолітичної активності, збільшення здатності тромбоцитів до агрегації та адгезії. Це підвищує ризик тромбозів судин головного мозку, порушення авторегуляції мозкового кровотоку і цереброваскулярної реактивності.

Сусанна Адольфіна детально зупинилась на патогенетичних механізмах формування і прогресування діабетичних судинних ускладнень – діабетичної енцефалопатії. ЦД є частим супутником АГ. Ураження дрібних мозкових артерій, судин середнього калібру і магістральних артерій (сонних і хребцевих) призводить до гіпоксії мозкової тканини. Наслідками гіперглікемії є підвищення продукції кінцевих продуктів гліколізу та рівня вільних радикалів, активація протеїнкінази С, тромбоцитів і макрофагів, розвиток судинного запалення, експресія цитокінів. Такий комбінований вплив несприятливих факторів ЦД та АГ на мозкову тканину сприяє зниженню когнітивних функцій.

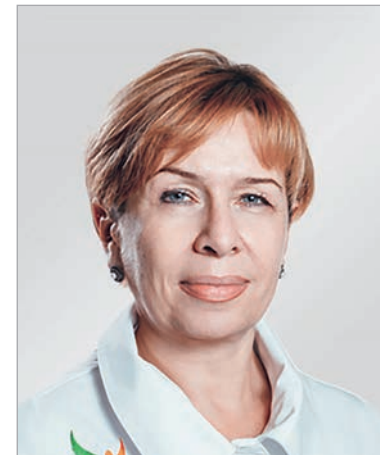
Професор наголосила на важливості розуміння особливостей коморбідності пацієнтів та врахування величезної кількості факторів, що впливають на ментальне здоров'я. У процесі вивчення та корекції цих аспектів і виробляються принципи ведення таких хворих. Здебільшого вони єдині для кардіологів, ендокринологів та неврологів при лікуванні

когнітивних порушень у пацієнта з судинною коморбідністю. Групу медикаментів потрібно обирати залежно від вираженості когнітивних порушень. При легких і помірних ускладненнях препарати першого вибору – нейрометаболічні та вазоактивні засоби, при деменціях – інгібітори ацетилхолінестерази і мемантин. До того ж терапія має бути досить тривалою (не менш ніж 3-6 місяців), послідовною (без необґрунтованої зміни різних препаратів) та в адекватних терапевтичних дозах.

С.А. Тихонова звернула увагу аудиторії на важливість використання у коморбідних пацієнтів нейрометаболічної та вазоактивної терапії. У клінічній практиці протягом багатьох років успішно застосовується біологічний, полімодальний препарат Актовегін – депротеїнізований гемодериват крові телят фармацевтичної компанії «Такеда» (Австрія). Актовегін підвищує споживання кисню і надходження глюкози до клітин, завдяки чому посилюються енергетичний метаболізм і утворення АТФ (Недогода С.В. та співавт., 2009). Препарат зменшує утворення вільних радикалів і уповільнює процеси апоптозу, знижує оксидативний стрес, підвищуючи виживання нейронів головного мозку в умовах ішемії та гіпоксії (Guekht A. et al., 2017). Не менш важливий ефект Актовегіну пов'язаний зі збільшенням утилізації глюкози клітинами різних органів і тканин, що вкрай важливо при ЦД, коли формується енергетична недостатність. Актовегін містить інозитолфосфоолігосахариди, що діють як трансмітери і активують транспорт глюкози (Jacob S. et al., 1996). Мікроциркуляторні ефекти Актовегіну реалізуються шляхом посилення капілярного кровотоку та прискорення мікрогемодинамічних процесів (Федорович А.О., Соболева Г.М., 2015). Варто зазначити, що сьогодні вимагає демонструвати доказову базу того чи іншого методу лікування, а враховуючи активний розвиток страхової медицини, такі дані матимуть неабияке значення при взаємодії пацієнта, лікаря та страхової компанії.

Актовегін активно вивчали впродовж багатьох років, завдяки чому були отримані важливі клінічні дані, що доводять його ефективність при судинних та нейродегенеративних когнітивних порушеннях. Зокрема, В. Saletu et al. проводили контрольоване плацебо дослідження в період 1990-1991 рр., в якому взяли участь 180 пацієнтів зі зниженням когнітивних функцій, що не досягли вираженої деменції. Хворим вводили Актовегін за допомогою методу внутрішньовенної (в/в) інфузії. Автори відмітили достовірне покращення пам'яті, концентрації уваги, деяких параметрів мислення та самопочуття порівняно із групою плацебо. Інше проспективне контрольоване плацебо подвійне сліпе випробування проведене W.M. Hermann et al. у 2002 р. за участю пацієнтів, що знаходилися в умовах стаціонару. У дослідження було включено 120 осіб із ХА чи мультиінфарктною деменцією. В ньому також вивчали в/в спосіб лікування – 250 мл 20% розчину Актовегіну вводили крапельно протягом 4 тижнів. За результатами терапії, спостерігалися регрес тяжкості когнітивних порушень і підвищення самостійності у пацієнтів порівняно із групою плацебо. На додаток, лектор представила дані ще одного цікавого подвійного сліпого контрольованого плацебо дослідження В. Янсен та Г.В. Брукнер, виконаного 2002 р. У ньому було задіяно 120 осіб із когнітивними ускладненнями на тлі хронічної недостатності мозкового кровообігу. Використовували таблетовану форму Актовегіну *per os* або плацебо. Як наслідок – було показано достовірне покращення концентрації уваги та мислення у групі медикаменту.

На думку доповідача, демонстративним із кардіологічної точки зору було дослідження російських вчених С.В. Недогоди, В.В. Цоми та співавт. препарату Актовегін для корекції когнітивних порушень у хворих похилого віку з АГ. У більшості пацієнтів мало місце поєднання судинного та нейродегенеративного процесів. Метою випробування була оцінка впливу активатора метаболізму мозку Актовегіну на когнітивні функції в осіб ≥ 80 років з АГ, які до цього протягом понад 5 років одержували антигіпертензивні препарати



С.А. Тихонова

за програмою HYVET. Терапія Актовегіном протягом 12 тижнів сприяла вираженому поліпшенню когнітивних функцій у таких пацієнтів: за результатами нейропсихологічного тестування суттєво (на 18,3%) покращився показник за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE).

На даний час ARTEMIDA є одним із найважливіших досліджень, що продемонструвало ефективність нейропротекторної терапії порівняно з плацебо при постінсультних когнітивних порушеннях (Guekht A. et al., 2017). Так, у 12-місячному міжнародному мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому плацебо випробуванні у паралельних групах взяли участь 503 пацієнти із 33 лікувальних установ у трьох країнах – Росії, Білорусії та Казахстану. Подібного роду дослідження є основою доказової медицини, оскільки хворих було поділено на дві групи випадковим чином (у співвідношенні 1:1) – в одній проводили лікування препаратом, а в іншій (контрольній) застосовували стандартні методики або плацебо. Пацієнтів рандомізували протягом тижня після розвитку гострого півкульного ішемічного інсульту. Перша група отримувала Актовегін (до 20 в/в інфузій у дозі 2000 мг/добу з наступним переходом на пероральний прийом препарату по 1200 мг/добу), друга – плацебо. Актовегін або плацебо призначали протягом 6 місяців одночасно з відповідною стандартною клінічною терапією. Первинною кінцевою точкою була зміна показників за розширеною версією когнітивної секції шкали оцінки тяжкості хвороби Альцгеймера (ADAS-Cog[®]) через 6 місяців.

Загалом Актовегін чинив статистично достовірний позитивний вплив на когнітивні функції у пацієнтів із постінсультними когнітивними порушеннями після 6 місяців застосування, при цьому стійкий терапевтичний ефект зберігався протягом півроку після відміни лікування. Безпека та переносимість Актовегіну були задовільними. Проте, на думку лектора, для підтвердження отриманих результатів необхідні додаткові, добре сплановані дослідження.

Література

1. Коваленко В.М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення у сучасних умовах / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – Київ: Гордон. – 2016. – 261 с.
2. Wong C. et al., 2014.
3. Roger V.L., Go A.S., Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics-2-13 Update: A report from the American Heart Association // Circ. – 2013. – 127 (suppl E.-P.): e6-e245.
4. Kalaria R.N. The pathology of vascular dementia // Neuropharmacology. – 2018. – 134. – P. 226-239.
5. Чуприна С.Е. когнітивні порушення при серцево-судинних захворюваннях і їх корекція // Consilium Medicum. – 2017. – 2 (1). – P. 60-63.
6. Недогода С.В., Цома В.В., Ледаєва А.А., Івашенкова Э.И. Актовегін в корекції когнітивних порушень у лиц старческого возраста с артериальной гипертензией // Атмосфера. Нервные болезни. – 2009. – 1. – P. 20-24.
7. Guekht A., Skoog I., Edmundson S., Zakharov V., Korczyn A.D. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment // Stroke. – 2017. – 48. – P. 1262-1270.
8. Jacob S., Dietze G.J., Machicao F. et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with hemodialysate // Arzneimittelforschung. – 1996. – 3 (3). – P. 269-272.
9. Федорович А.А., Соболева Г.Н. Коррекция когнитивных нарушений препаратом Актовегин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – 23. – P. 30-38.
10. Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2 weeks infusions with the hemoderivative Actovegin: double blind placebo controlled trials // Neuropsychobiol. – 1990-1991. – 24. – P. 135-145.
11. Herrmann N. Recommendations for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia // Canad J Neur Sci. – 2001. – 28. – P. 96-107.
12. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин-форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) // Русский медицинский журнал. – 2002. – 10 (12-13). – P. 543-546.

Підготувала **Тетяна Антонович**

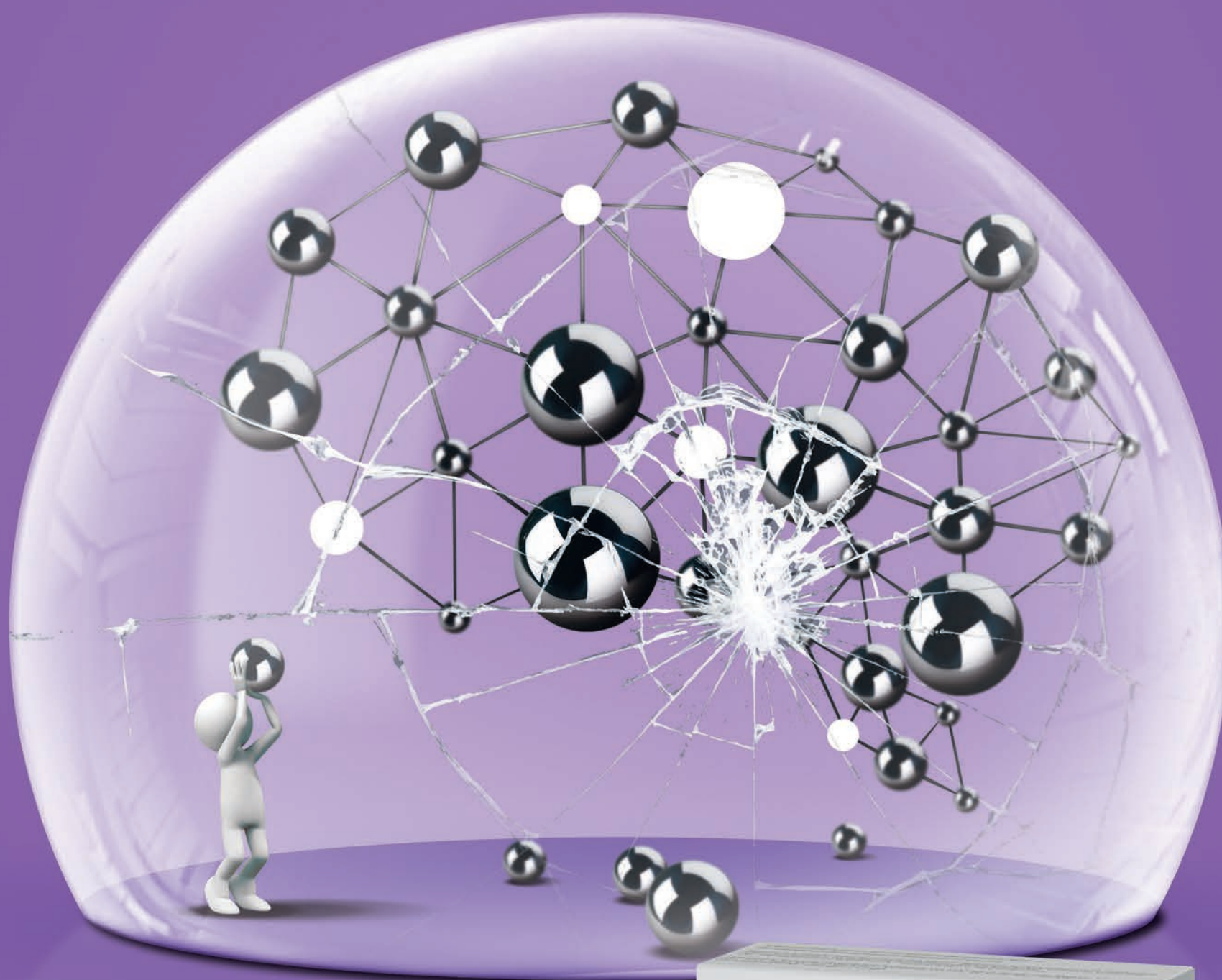
Стаття друкується за підтримки ТОВ «Такеда Україна».

UA/AVG/1218/0098

Choline alfoscerate

ЦЕНТРОЛІН

Захист та відновлення нервових клітин



- **Подвійний механізм дії:**
 - покращує холінергічну передачу
 - збільшує пластичність нейрональних мембран
- **Відновлює порушений церебральний метаболізм**
- **Відновлює когнітивні функції та поведінкові реакції**



Коротка інформація про лікарський засіб **Центролін**. **Склад.** 1 ампула містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Показання.** Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми. Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності у людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. Психотичний синдром, тяжке психомоторне збудження. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г на добу протягом періоду від 15 до 20 днів. **Побічні реакції.** Реакції у місці введення, тривога, ажитація, безсоння, нудота, зниження артеріального тиску. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.** РП № UA/16059/01/01 від 12.06.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40 www.bcprp.com.ua

БХФЗ  bcprp

Холіну альфосцерат — природна сполука з комплексною нейропротекторною дією

Холіну альфосцерат – фізіологічний попередник ацетилхоліну, виявлений у складі головного мозку, – вже кілька десятиліть успішно застосовується для лікування уражень мозку різної етіології. Механізм його нейропротекторної дії пов’язаний з утворенням нейромедіатора ацетилхоліну, який забезпечує реалізацію когнітивних функцій, та мембранних фосфоліпідів, що поліпшують функцію рецепторів і синаптичну передачу, активують структури ретикулярної формації мозку. Це зумовлює можливість успішного застосування препарату при захворюваннях, що супроводжуються недостатністю ацетилхоліну або порушенням холінергічної передачі: ішемічному інсульті, субарахноїдальному крововиливі, деменції, черепно-мозковій травмі (ЧМТ) тощо.

Роль ацетилхоліну та фосфотидилхоліну при цереброваскулярній патології

Холінергічна система в організмі людини забезпечує ряд життєво необхідних функцій, тому холінергічну недостатність розглядають як основну причину розвитку когнітивних порушень і деменції. Зниження концентрації ацетилхоліну спричиняє ремоделювання синапсів, зменшення щільності рецепторів, дегенерації структур головного мозку (ГМ), прогресування когнітивної дисфункції.

Ацетилхолін — це один із важливих медіаторів нервової системи, який має нейропротекторний і нейротрофічний ефекти. Такі фактори, як вік, судинні захворювання, травми, стреси можуть призвести не тільки до дефіциту ацетилхоліну, але й до зниження чутливості рецепторного апарату до залишкової кількості цього медіатора. Своєю чергою, ацетилхолінергічна недостатність порушує роботу центральної нервової та інших систем організму, що зумовлює, зокрема, розвиток ендотеліальної дисфункції. Відповідні холінергічні дефіцити спостерігаються при деменції, пов’язаній із цереброваскулярними порушеннями. Можливо, це пояснюється тим, що холінергічні нейрони базальних відділів переднього мозку, які беруть участь у таких когнітивних процесах, як навчання та пам’ять, і складають «цереброваскулярне дерево», особливо чутливе до ішемії.

Фосфоліпіди біологічних мембран нейронів відіграють важливу роль у регуляції функціонування як самої клітини, так і тканини ГМ. В умовах гіпоксії першими страждають біологічні мембрани, що вимагає вживання заходів для відновлення їхньої цілісності й забезпечення відновлення функції нейрона, міжнейрональних взаємодій і мозку в цілому. Призначення екзогенних фосфоліпідів або їх попередників сприяє підтриманню цілісності біологічних мембран і нормалізації їх функцій.

Механізми дії холіну

Холіну альфосцерат є попередником ацетилхоліну та фосфатидилхоліну. В організмі під дією ферментів холіну альфосцерат розщеплюється на холін і гліцерофосфат, після чого холін використовується для синтезу ацетилхоліну. У структурі холіну альфосцерату міститься 40,5% метаболічно захищеного холіну, електрична нейтральність якого сприяє проникненню через гематоенцефалічний бар’єр (вміст холіну в ГМ сягає 45% від його концентрації у сироватці крові). Гліцерофосфат є попередником фосфатидилхоліну мембран нервових клітин, які пошкоджуються в результаті ішемічних процесів у ГМ та розпадаються з утворенням жирних кислот і високотоксичних вільних радикалів. Холіну альфосцерат стимулює синтез ацетилхоліну, поліпшує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах. Фосфатидилхолін відновлює фосфоліпідний склад мембран нейронів, підвищує пластичність. Нейропротекторна дія холіну альфосцерату полягає в поліпшенні функцій рецепторів, синаптичної передачі та церебрального кровотоку, посиленні метаболічних процесів у центральній нервовій системі, активації структури ретикулярної формації ГМ. В експериментальних дослідженнях на моделях ішемії ГМ під впливом холіну альфосцерату знижувалася активність каспаз і прокаспаз, зменшувалися втрати фосфоліпідів, сповільнювалися процеси перекисного окиснення ліпідів.

Таким чином, холіну альфосцерат сприяє збільшенню вмісту ацетилхоліну в ГМ, поліпшує стан мембран нейронів, підсилює церебральні метаболічні процеси, чинить нейропротекторну дію. Ці властивості визначають можливість застосування препарату при захворюваннях, що супроводжуються недостатністю ацетилхоліну або порушенням холінергічної передачі: ішемічному інсульті, субарахноїдальному крововиливі, деменції, ЧМТ тощо.

Застосування холіну альфосцерату при цереброваскулярній патології

Ішемічний інсульт і постінсультні когнітивні порушення

У дослідженні В.В. Ніконова і співавт. (2013) застосування холіну альфосцерату в пацієнтів з ішемічним

інсультном істотно обмежувало зростання зони інфаркту мозку з першої доби терапії, і ця тенденція зберігалася на 21-й день перебування у стаціонарі. Отримані результати свідчать про значне поліпшення стану хворих вже на 10-ту добу, яке зберігалось і на 21-й день, тоді як у контрольній групі більш ніж у половини випадків (56,5%) було відзначено збільшення об’єму ураження ГМ. У групі холіну альфосцерату пацієнти швидко входили у фазу відновлення, що визначалося оцінкою динаміки за шкалою інсульту Національного інституту здоров’я (NIHSS). Крім того, включення холіну альфосцерату до комплексного лікування інсульту сприяло істотному поліпшенню здатності хворого до самообслуговування. За висновками дослідників, отримані дані свідчать про доцільність застосування холіну альфосцерату в складі базисної терапії гострого ішемічного інсульту з метою зниження інвалідизації та підвищення якості життя пацієнтів.

L. Parnetti et al. (2001) провели ретроспективний аналіз опублікованих результатів 13 клінічних досліджень пацієнтів у гострий період інсульту або із транзиторною ішемічною атакою. У цих дослідженнях брали участь 2484 хворих, у яких на тлі прийому холіну альфосцерату відзначені поліпшення функціонального стану і когнітивних функцій, зменшення неврологічного дефіциту, а також хороша переносимість терапії.

Ефективність холіну альфосцерату в покращенні когнітивних функцій після перенесеного інсульту доведено в італійському багатоцентровому дослідженні (Barbagallo Sangiorgi G. et al., 1994). Пацієнтам, які перенесли інсульт (n=2044), призначали холіну альфосцерат спочатку внутрішньом’язово у дозі 1000 мг/добу протягом 28 днів, потім перорально по 400 мг тричі на добу протягом 5 міс. Тривале спостереження показало позитивний вплив на когнітивні функції та інші показники неврологічного статусу. Значне зменшення когнітивних порушень було виявлене у 71% пацієнтів. Відзначено добру переносимість препарату і низьку частоту побічних ефектів — всього у 2,14% випадків (печіння у грудях — 0,7%, нудота — 0,5%, порушення сну — 0,4%, головний біль — 0,2%).

Хвороба Альцгеймера та інші деменції

Серед холінергічних попередників, які можуть використовуватися для лікування когнітивних порушень у зрілому віці, холіну альфосцерат є одним із найефективніших за рахунок здатності підвищувати біодоступність ацетилхоліну.

Ефективність холіну альфосцерату було продемонстровано у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 261 пацієнта з альцгеймерівською деменцією легкого або помірного ступеня тяжкості (De Jesus Moreno Moreno M., 2003). Застосування холіну альфосцерату (1200 мг/добу протягом 180 днів) значно сповільнювало погіршення когнітивних функцій. Середнє зниження показника за когнітивною версією шкали для оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS-Cog) у пацієнтів, які отримували холіну альфосцерат, становило 2,42 бала після 90 днів лікування та 3,20 бала наприкінці дослідження (180-й день); $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем для обох. Тоді як у хворих групи плацебо це значення погіршилося на 0,36 після 90 днів лікування та 2,90 — після 180 днів; $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем.

При використанні холіну альфосцерату всі інші параметри — показники за шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), шкалою оцінки геріатричної депресії (GDS), шкалою ADAS для аналізу поведінки (ADAS-Behav), шкалою загального клінічного враження (CGI) та кінцеві значення за шкалою ADAS-Total — послідовно поліпшилися після 90 і 180 днів порівняно з вихідними, тоді як у групі плацебо вони залишалися незмінними або погіршувалися. Статистично значущі відмінності спостерігалися при прийомі холіну альфосцерату після 90 та 180 днів

щодо аналізу за методами ADAS-Cog, MMSE, GDS, ADAS-Total та CGI, а також після 180 днів лікування — за ADAS-Behav та шкалою оцінки гастроінтестинального профілю симптомів (GIS).

Черепно-мозкова травма

Холінергічна система блукаючого нерва здатна знижувати активність запальної реакції, спричиненої ЧМТ, імовірно, за рахунок впливу вторинного медіатора (наприклад, греліну). Отже, вважається можливою здатність холінергічної стимуляції пригнічувати запальну реакцію, що розвинулася внаслідок ЧМТ. Це було підтверджено дослідженням, у якому оцінювали ефект холіну альфосцерату (в дозі 1000 мг/добу внутрішньом’язово протягом 14 днів і 800 мг/добу перорально впродовж наступних 28 днів) у пацієнтів із гострим травматичним пошкодженням мозку. Було виявлено, що після 3 місяців терапії неврологічний статус поліпшився в 96% пацієнтів без розвитку побічних ефектів (Mandat T. et al., 2003).

У дослідженні І.Б. Куцемелова і співавт. (2016) використання холіну альфосцерату в комплексній терапії хворих, які перенесли ЧМТ різного ступеня тяжкості, дозволило досягти помітного поліпшення у когнітивній та психоемоційній сферах, що виражалося у підвищенні продуктивності, концентрації та стійкості уваги, зниженні рівня тривоги. Крім того, було продемонстровано ефективність холіну альфосцерату в лікуванні центрального і периферичного запаморочення у хворих із ЧМТ легкого, середнього і тяжкого ступеня, достовірно зменшення частоти нападів головного болю. За час лікування препаратом у жодного пацієнта не спостерігали значущих небажаних побічних ефектів, також не було зареєстровано змін у показниках артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Після закінчення терапії 78% хворих у групі холіну альфосцерату повідомили про значне покращення свого стану.

Застосування холіну альфосцерату для поліпшення фізичної та психомоторної функцій

Нещодавно було встановлено, що холіну альфосцерат є ефективним ергогенним агентом. У дослідженні L. Marcus et al. (2017) порівнювали ефективність цього препарату (у двох дозах), кофеїну та плацебо для підвищення ізометричної сили й психомоторної функції.

Здорових чоловіків рандомізували для прийому холіну альфосцерату (250 або 500 мг/добу) кофеїну (200 мг/добу) або плацебо. Ефективність оцінювали за виконанням низки тестів: стрибку проти руху, ізометричного напруження середньої частини стегна, ізометричного силового тесту верхньої частини тіла та психомоторної пильності.

На початку дослідження оцінки за вищевказаними тестами були подібними в усіх групах. Після 7 днів лікування у групах холіну альфосцерату в дозах 250 і 500 мг підвищились сироваткові рівні вільного холіну (на 59 і 132% відповідно), що супроводжувалося значним поліпшенням оцінок фізичної функції. Найкращі результати спостерігались у групі холіну альфосцерату 250 мг.

Отримані дані автори вважають перспективними для застосування холіну альфосцерату як ефективного ергогенного засобу, зокрема у відновлювальний період після гострих цереброваскулярних подій.

Серед представлених на фармацевтичному ринку України лікарських засобів холіну альфосцерату можна відзначити препарат вітчизняного виробництва Центролін (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), що випускається у формі розчину для ін’єкцій по 1000 мг в 1 ампулі. Препарат показаний для застосування:

- у гострий період тяжкої ЧМТ із переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура ГМ);
- при дегенеративно-інволюційних мозкових психорганічних синдромах або вторинних наслідках цереброваскулярної недостатності, тобто первинних і вторинних порушеннях розумової діяльності в осіб похилого віку, які характеризуються порушенням пам’яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, здатності до концентрації;
- при змінах в емоційній сфері та поведінці (емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія у літніх людей).

Центролін характеризується високою якістю та гарантованим дотриманням умов виробництва відповідно до вимог стандартів GMP (БХФЗ, 2018).

Підготував Андрон Буряк

Альтернирующая гемиплегия детского возраста

Альтернирующая гемиплегия — это редкое неврологическое заболевание раннего детского возраста, которое характеризуется эпизодическими приступами геми- и/или квадриплегии продолжительностью от нескольких минут до нескольких дней, при этом сопровождается дискинезией глазных яблок, дистоническими установками, хореоатетическими движениями, приводящими к прогрессирующим нарушениям познавательных функций. Симптомы этого заболевания обычно появляются в возрасте до 18 месяцев. Частота встречаемости синдрома альтернирующей гемиплегии в популяции в настоящее время не установлена; по некоторым данным, распространенность этого заболевания составляет 1 на 1 000 000. В частности, 75% случаев альтернирующей гемиплегии обусловлено мутацией в гене ATP1A3, кодирующем субъединицу Na^+/K^+ -насоса (Heinzen et al., 2012). Данный ген отвечает также за развитие дистонии-паркинсонизма с ранним дебютом. Остальные случаи обусловлены мутацией в гене ATP1A2, кодирующем α_2 -субъединицу Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы, и гене кальциевого ионного канала CACNA1A. На сегодняшний день указанное состояние считают болезнью нарушения энергетического субстрата. Передается заболевание аутосомно-доминантным путем, однако, в большинстве случаев — мутации *de novo*. Клинические проявления заболевания впервые были описаны S. Verret и J. Steel (1971). Первоначально данное патологическое состояние рассматривалось как пароксизмальное (Dittrich, 1979) или как вариант базиллярной мигрени (Golden, 1975; Hosking, 1978). На основании обобщенного анализа описанных ранее в литературе случаев I. Krageloh и J. Aicardi (1980) удалось сформулировать основные диагностические критерии указанного заболевания: манифестация в возрасте от 2 до 18 месяцев; повторяющиеся атаки гемиплегии; наличие в период пароксизма глазодвигательных нарушений; вегетативные нарушения, непосредственно ассоциированные с эпизодами гемиплегии; изменения в неврологическом статусе и задержка нервно-психического развития.

N. Sakuragawa (1988) предложил дополнительный диагностический критерий упомянутого синдрома — исключение возможных метаболических и сосудистых заболеваний,

который позволяет еще точнее поставить диагноз данного патологического состояния.

Вашему вниманию представлен клинический случай альтернирующей гемиплегии детского возраста.

Клинический случай

В 11-е отделение Территориального медицинского объединения (ТМО) «ПСИХИАТРИЯ» в г. Киеве обратилась семья с мальчиком (1 год и 4 месяца) с жалобами на периодические гемипарезы (возникающие поочередно то справа, то слева), которые появились в возрасте 4 месяцев. Их продолжительность варьирует от 10–15 минут до 2–3 дней. Также отмечаются приступы, которые начинаются в виде учащенного дыхания (гипервентиляция), возникает плач, ребенок начинает выворачиваться в сторону пареза, иногда появляются дистонические движения в паретичных конечностях. Во сне парезы и дистонии исчезают и в пределах 10 минут после пробуждения отсутствуют, а затем возобновляются вновь. Семейный анамнез по неврологическим и психическим заболеваниям не отягощен.

Анамнез жизни и заболевания

Ребенок от 4-й беременности, 2-е роды (1-я беременность закончилась рождением дочери, сейчас ей 12 лет — здорова; 2-я беременность — аборт по социальным показаниям; 3-я беременность — замерший плод на 12-й неделе). Последняя беременность протекала нормально, в сроке 41-я неделя начались физиологические роды. Младенец родился весом 4120 г, рост — 54 см, по шкале Апгар — 9 баллов. На 2-й день после родов в связи с физиологической желтухой проводилось светолечение. Домой выписан на 6-е сутки с диагнозом: здоров. Малыш до 3 месяцев нормально рос и развивался, а в 3 месяца после купания у мальчика появилось сходящееся косоглазие, наблюдалось напряжение мышц всего тела. Подобное состояние повторилось через неделю. В 4 месяца после терапии цитиколином у ребенка возникла диарея, он стал беспокойным, начались дистонические движения — голова повернута в сторону, руки подняты к голове и сжаты в кулак (этот случай был расценен как эпилептический припадок). Но в последующие дни мать заметила

безучастность и вялость ребенка, он перестал переворачиваться на живот и гулить, что возобновилось только спустя 2–3 дня. Через неделю приступ повторился вновь, ребенок опять перестал переворачиваться и гулить. Приступы стали повторяться каждую неделю. Впоследствии мать обратила внимание на то, что часто во время приступов у мальчика появлялось подергивание правого или левого глаза, но не вместе (рис. 1). Также у ребенка наблюдались приступы в виде гипервентиляции. Данные проявления расценили как эпилептические приступы, и с целью подбора терапии были назначены вальпроевая кислота, левитирацетам, карбамазепин, окскарбазепин, клоназепам. Положительный эффект наблюдался только в случае приема вальпроевой кислоты и клоназепама.

Данные объективного осмотра

Форма головы при осмотре — нормоцефальная, окружность — 45,5 см (нижняя граница нормы). Черепные нервы — без патологии. Поза вынужденная, правая нога и правая рука висят, в движениях не участвуют (рис. 2). Мышечный тонус несколько снижен диффузно. Сухожильные рефлексы в норме ($D = S, 2+$). Мальчик не ходит, не разговаривает, обращенную речь понимает плохо.

Результаты видео-ЭЭГ

При проведении видео-электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования выявлено диффузное замедление фоновой активности — 4,5 Гц (норма 6 Гц). Эпилептиформных, иктивных феноменов во время появления мышечных дистоний, вялых параличей не наблюдалось (рис. 3).

Результаты МРТ-исследования

При проведении МРТ головного мозга обнаружена арахноидальная киста в левой лобно-височной области (рис. 4).

Данные лабораторных исследований

При биохимических исследованиях крови и мочи специфических изменений для синдрома альтернирующей гемиплегии не обнаружено. Согласно данным литературы, при указанном состоянии может отмечаться повышение количества тромбоцитов и ионов хлора в крови.



В.И. Харитонов

Генетическое обследование

Секвенирование выявило гетерозиготную мутацию гена ATP1A3 (с.2443G>A p.(Glu815Lys)), что является характерным для альтернирующей гемиплегии детского возраста.

Обоснование диагноза

Данные анамнеза инструментальных и лабораторных методов исследования дают возможность диагностировать у ребенка альтернирующую гемиплегию детского возраста.

Обсуждение

Особенностью альтернирующей гемиплегии детского возраста являются часто возникающие эпизоды преходящей гемиплегии, которая может вовлекать поочередно то одну, то другую сторону, а иногда и все тело. В большинстве случаев начало заболевания проявляется до 18 месяцев. Приступы длятся от нескольких минут до нескольких дней, как правило, они не поддаются коррекции и сопровождаются медленно развивающимся неврологическим дефицитом (когнитивной недостаточностью). Кроме гемипареза, в свою очередь, встречаются внезапные атаки в виде хореоатетоза, дистонии, нистагма и диспноэ. Задержка нервно-психического развития — одно из основных проявлений синдрома альтернирующей гемиплегии. Характерно для данного синдрома исчезновение проявлений во время сна.

Дифференциальный диагноз синдрома альтернирующей гемиплегии следует проводить с широким спектром заболеваний наследственного или приобретенного характера, которые могут являться причиной возникновения острых эпизодов нарушения мозгового кровообращения у детей, а также патологическими состояниями, сопровождающимися внезапными периодами потери двигательной активности. Также необходимо исключить:

- заболевания обмена веществ (гомоцистинурию, болезнь Фабри, синдром MELAS, болезнь Менкеса у детей раннего возраста, дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы, нейрофиброматоз, наследственные дислипидопроteinемии и др.);
- заболевания соединительной ткани (синдром Элерса — Данлоса IV типа, эластическую псевдоксантому, прогерия);
- гематологические патологии (серповидно-клеточную анемию, наследственную полицитемию, коагулопатию, дефицит II фактора гепарина, патологию тромбоцитов, кардиопатию, которые могут сопровождаться эмболией, семейную миксому и др.).

Стратегия лечения

Специфического лечения альтернирующей гемиплегии детского возраста на сегодня не существует. В качестве вариантов терапии можно рассмотреть кетогенную диету — низкоуглеводную диету с высоким содержанием жиров и умеренным содержанием белков (Roubergue et al., 2015). В 11-м отделении ТМО «ПСИХИАТРИЯ» ребенку изначально была проведена классическая кетогенная диета (соотношение жиров, белков и углеводов как 4:1), которая утистила и усилила приступы гемиплегии и мышечных дистоний. Впоследствии ребенок был переведен на соотношение 1:1, что привело к снижению частоты и интенсивности приступов, но в пределах состояния до начала кетогенной диеты.

Таким образом, наши наблюдения показывают, что кетогенная диета не всегда демонстрирует эффективность при данном состоянии.



Рис. 1. Глазодвигательные нарушения во время приступа (правый глаз)



Рис. 2. Преходящий вялый парез правой руки и ноги

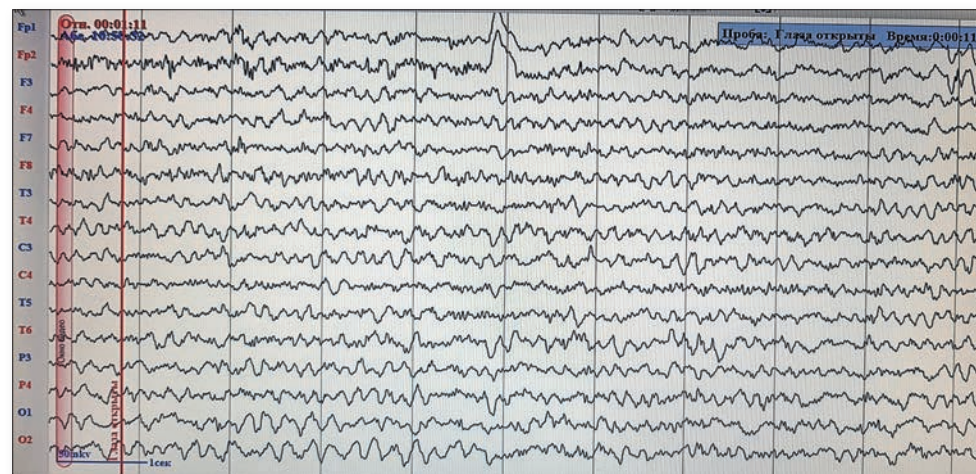


Рис. 3. Диффузное замедление фоновой активности

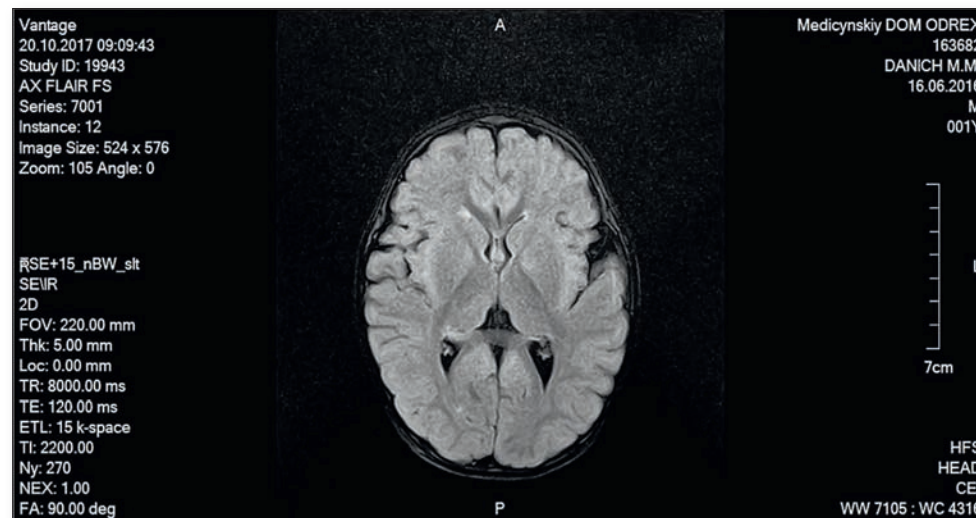


Рис. 4. Арахноидальная киста в левой лобно-височной области

Спондилогенна та вертебробазиллярна недостатність — чи існує зв'язок?

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

Восени цього року в Одесі відбулася міжнародна неврологічна конференція «Нейросимпозіум». З 11 по 13 вересня близько 700 неврологів та лікарів суміжних спеціальностей з усіх регіонів країни брали участь в інтерактивних лекціях, теоретичних і практичних майстер-класах під керівництвом видатних вчених із України, Великої Британії, Франції, Нідерландів та Литви. Серед багатьох виступів особливу увагу аудиторії викликала доповідь доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету Олени Леонідівни Товажнянської.



О.Л. Товажнянська

На початку своєї лекції автор порушила питання актуальності проблеми шийних спондилогенних порушень. Ураження шийного відділу хребта дуже часто зумовлене його анатомічними особливостями: слабким м'язовим корсетом у ділянці шиї, невеликими розмірами та низькою механічною міцністю хребців шийного відділу при високому навантаженні на одиницю площини диску, наявністю відносно вузьких міжхребцевих отворів та максимальною рухомістю шийного відділу. До ланок патогенезу віднесені патологічно змінені шийні хребці, напруга м'язів, порушення біомеханіки шийного відділу хребта. Порушення цілісності та функціонального благополуччя цих структур чинить негативний вплив на корінцевий апарат, судини та сегментарні структури вегетативної нервової системи. Це може призвести до рефлекторних (дія на рецептори, які іннервують уражені відділи хребтового сегмента) та компресійних порушень із боку патологічних структур (грижа, остеофіти тощо), що впливатимуть на корінець, спинний мозок та судини, зокрема хребтову артерію (ХА).

Також професор наголосила, що спондилогенна іритация шийних симпатичних вузлів спричиняє формування вегетативних порушень, які перебігають за типом реперкусивних (від лат. *repercutere* — відбивати). Аферентація імпульсів із вогнища подразнення у периферичних сегментарних утвореннях призводить до дизрегуляції гіпоталамуса та ретикулярного комплексу, тобто формується патологічне коло за типом «відбитого синдрому». Функціональне ураження гіпоталамічної ділянки з підвищенням збудження зумовлює розвиток психовегетативного синдрому та вісцеральних порушень. Для появи вертебробазиллярної недостатності (ВБН) необхідне поєднання декількох патологічних (патогенетичних) факторів, гемодинамічна взаємодія яких спричиняє декомпенсацію мозкового кровообігу. Серед цих факторів можна виділити: екстравазальну компресію, іритацию періартеріального симпатичного сплетення, супутню соматичну патологію, гіподинамію, куріння, зловживання алкоголем, психоемоційні та невротичні розлади, фізичні навантаження, тривале вимушене нефізіологічне положення голови, різкі рухи голови, непрофесійні лікувальні маніпуляції та аномалії ХА.

ВБН — це оборотне порушення функцій мозку, викликане зменшенням кровопостачання цієї ділянки хребтовими та основною артеріями. В МКХ-10 цей патологічний стан має назву «синдром вертебробазиллярної артеріальної системи» (рубрика G45.0) у розділі «Минулі транзиторні церебральні ішемічні напади (атаки) та споріднені синдроми». Серед спонділогенних порушень залучення ХА зустрічається у 35–45% випадків. У 60–70% осіб ВБН пов'язана з ураженням екстракраніальних відділів ХА. Доповідач виділила декілька клінічних варіантів спонділогенної ВБН. Ураження ХА може проявлятися вазомоторними (функціональна форма), а також ішемічними порушеннями (органічна форма). Виділяють перманентний та пароксизмальний варіанти. Пароксизмальні судинні порушення представлені раптовим падінням (drop attacks), синдромом Унтерхейншайда, вегетативно-вестибулярними

розладами. Перманентний варіант, своєю чергою, характеризується клінічною картиною хронічної ВБН. При пароксизмальних судинних порушеннях визначається гіпермобільність у ділянці краніовертебрального переходу, а при перманентному – блок хребтово-рухового сегмента. Симптоми виникають раптово після різкого руху голови й залежать від положення голови та шийного відділу хребта. Характерні позитивні симптоми Де Клейна, поява або посилення симптомів після ротацій та розгинання шийного відділу хребта, симпаталгічний головний біль шийно-потиличної локалізації з характерним гемікранічним поширенням із субокципітальної зони на лобово-скронєво-очномоквову ділянку. Також характерні запаморочення, шум або погіршення слуху та мимусе зниження зору на боці ураження ХА.

Зупинившись на питаннях діагностики, доповідач акцентувала, що існує пряма залежність появи та вираженості клінічних проявів ВБН від руху в шийному відділі хребта. У пацієнта мають бути наявні як морфологічні субстрати екстравазального впливу (за даними рентгенографії та комп'ютерної томографії (КТ) шийного відділу хребта), так і клінічні прояви, а також гемодинамічні порушення, виявлені при проведенні ультразвукової діагностики (УЗД) та ультразвукової доплерографії (УЗДГ). Серед морфологічних субстратів екстравазального впливу було виділено: дегенеративний спондилолістез, кіфоз, лордоз, латеролістез, стеноз, сколіоз, унквертебральний артроз, синдром переднього драбинчастого м'яза, синдром нижнього косого м'яза, краніовертебральні аномалії (Кіммерлі, Кліппеля – Фейля) та підвивихи за Ковачем. Для діагностики спідлогенної ВБН (рівень доказовості D) рекомендовані:

- дуплексне сканування брахіоцефальних та внутрішньомозкових судин;
- УЗДГ брахіоцефальних та внутрішньомозкових судин із проведенням спеціальних проб (повороти та нахили голови);
- за необхідності — магнітно-резонансна томографія, ангіографія, КТ-ангіографія, рентгенографія шийного відділу хребта;
- оториноларингологічні, вестибулометричні, офтальмологічні обстеження;
- енцефалографія;
- електрокардіографія;
- згідно з керівництвами Європейської спільноти кардіологів (ESC) — діагностика варіабельності серцевого ритму.

Далі професор О.Л. Товаянська приділила велику увагу основним питанням лікування спондилогенної ВБН. Передусім необхідно нівелювати спондилогенний екстравасальний фактор та розробити індивідуальний алгоритм відновлювальної (реабілітаційної) терапії. Дуже важливо своєчасно корегувати основні фактори ризику (артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію, порушення серцевого ритму, цукровий діабет), а також комплексно використовувати церебропротекторні засоби. Для профілактики виникнення і прогресування клінічних проявів спондилогенної ВБН та нормалізації стану вегетативних структур доцільно застосовувати медикаменти поліфакторної дії, яким властиве поєднання ефектів активації тканинного метаболізму, стабілізації енергетичного потенціалу клітини та поліпшення

церебральної гемодинаміки. Автор наголо-
сила, що саме **Цитофлавін** є одним із препа-
ратів вибору. Комплексний лікарський засіб
Цитофлавін — це унікальна комбінація з ци-
топротекторним та антигіпоксантичним ефекта-
ми. Він сприяє відновленню клітинних мемб-
ран нейронів та глії, поліпшує коронарний
та мозковий кровообіг і когнітивні функції.
До складу Цитофлавіну входять чотири ос-
новні компоненти:

1. Янтарна кислота – ендogenousний універсальний внутрішньоклітинний метаболіт, який виконує каталітичну функцію у циклі Кребса, збільшує об'єм внутрішньоклітинної енергії.
2. Нікотинамід – фермент, що є переносником водню, який забезпечує окисно-відновлювальні процеси та антиоксидантний ефект.
3. Рибофлавін – входить до складу ферментів, які регулюють окисно-відновлювальні процеси; бере участь у білковому та жировому обміні.
4. Рибоксин – похідне пурину, розглядається як попередник аденозинтрифосфатної кислоти (АТФ) та блокує рецептори,

що селективно зв'язують N-метил-D-аспаратні (NMDA) рецептори.

Результати досліджень, у яких брали участь 7 клінічних баз та 300 пацієнтів, доводять ефективність Цитофлавіну у хворих на гіпертонічну енцефалопатію та конституційну венозну недостатність. Основна група пацієнтів отримувала базове лікування та Цитофлавін — по 2 таблетки двічі на день протягом 25 днів, контрольна група — лише базову терапію та плацебо. На 25-й день в основній групі було встановлено достовірне зменшення частоти скарг, поліпшення якості життя та показників церебральної гемодинаміки.

Наприкінці своєї доповіді автор приділила чимало часу питанням: профілактики ВБН, важливості дотримання рухового режиму та розробки міцності м'язового шийного каркасу шляхом правильно підібраної лікувальної гімнастики, профілактики гіподинамії, відмови від куріння, регулювання маси тіла й дотримання гіпохолестеринової дієти, а також запобігання стресовим ситуаціям.

Підготувала **Ольга Мороз**



КОЛИ ОДИН БЛЬШЕ ЧОТИРЬОХ

1

4

ЦИТОФЛАВІН®

- Рибоксин
- Янтарна кислота
- Рибофлавін
- Нікотинамід

Інформація для професійної діяльності медичних працівників та фармацевтів. ЦИТОФЛАВІН® Реєстраційне посвідчення № ІА/5449/01/01 від 03.01.2012 (ампули) та № ІА/5449/02/01 від 24.05.2013 (таблетки). **Склад:** Формула випуску: Концентрат для розведення для ін'єкцій, ампул 10 мл, 50/10 кислота янтарна 100 мг/мл, нікотинамід 10 мг/мл, рибоксин (аміноз) 20 мг/мл, рибофлавіну мононікотиата (рибофлавін) 2 мг/мл. Допоміжні речовини: мелітосин, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Таблетки, вертуті збоксировані, упаковані в блистер, 30/10 кислота янтарна 0,3 г, рибоксин (аміноз) 0,05 г, нікотинамід 0,025 г, рибофлавіну фосфат натрію (рибофлавін) 0,005 г. **Допоміжні речовини:** повідон, кальцій стеарат, гідроксиметилцелюза (гідроксиметилцелюлоза), полісорбат 80. **Фармакофармакологічна група:** засоби, що діють на нервову систему. Код АТС N07X X10. **Показання:** Ампули у дорослих: гострі порушення мозкового кровообігу, невідкладні дисциркуляторні (судинні) енцефалопатії І-ІІ стадії і наслідки порушення мозкового кровообігу (хронічна запальна мозку), пошкодження та гіпоксична енцефалопатія при гострій і хронічній серцевій, судинно-мозковій, післянаркозовій пораненості судинності, профілактика та лікування гіпоксичної енцефалопатії при кардіо- і цереброваскулярних операціях, а також при використанні штучного кровообігу. Ампули у новонароджених дітей (у тому числі і недоноджених, з ваговою масою менше 28-35 тижнів): церебральна ішемія. Таблетки: хронічна ішемія головного мозку І-ІІ стадії, церебральні атрофії, склеротичні енцефалопатії, астеничний синдром (вигорання і втоми). **Протипоказання:** Індивідуальна чутливість до компонентів препарату, нефрит, подагра, гіперурікемія. Ампули: настання (короткий період новонародженості), які знаходяться в критичному стані, до стабілізації центральної гемодинаміки (якщо при зниженні паравентрального тиску кисню в артеріальній крові менше 60 мм рт.ст.). Таблетки: дітям до 18 років. **Вибірчі реакції:** утримання рідечі (с/ГП/Р/О), до найбільш частих реакцій належать: підвищення або зниження артеріального тиску, тахікардія, гіперемія шкірних покривів, запор. У дітей можливі розлади порушення кислотно-лужного балансу (алкалоз). При пероральному введенні можливі реакції у вигляді головної болю, біль у животі, диспептичні явища, алергічні реакції (висип, свербіж, гіперемія, кропив'янка). При тривалому прийомі у високих дозах можливе виникнення гіперурікемії, загострення подагри через вміст рибоксину (аміноз); можливі порушення зору, функції нирок – через вміст рибофлавіну. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Повну інформацію про препарат можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату.**

ЦИТОФЛАВІН® (ампули) ІА/5449/01/01 від 03.01.2012
ЦИТОФЛАВІН® (таблетки) ІА/5449/02/01 від 24.05.2013

БЕЗКОШТОВНА ГАРЯЧА

ЛІНІЯ

0 800 500 1320

www.zdravo.in.ua

Ексклюзивний супровід лікарських брендів

Расстройства аутистического спектра

На сегодняшний день расстройства аутистического спектра (РАС) повсеместно рассматриваются как нарушения нейроразвития, подразумевающие резко дисгармоничное развитие мозга и формирование нервных связей. Несмотря на рост заболеваемости данными видами расстройств, осведомленность общественности и специалистов о проблеме крайне низкая. Вашему вниманию представлен раздел практического руководства, разработанного Международной ассоциацией детской и подростковой психиатрии и смежных специальностей (IACAPAP, 2014) во главе с J. Fuentes, посвященный РАС.

Диагноз «РАС» относится к группе состояний, связанных с развитием нервной системы и характеризующихся нарушениями в трех сферах: социальном взаимодействии, коммуникации (использовании вербального и невербального языка), а также ограниченными и повторяющимися моделями в поведении, интересах и деятельности. Как правило, симптомы проявляются в возрасте до трех лет, при этом в большинстве регионов мира данные состояния до недавнего времени не диагностировались. Растущая с каждым годом распознаваемость расстройств, эмоциональное влияние, оказываемое ими на семьи, и связанное с лечением и социальной помощью бремя финансовых затрат делают РАС важным заболеванием с точки зрения науки, общественного здравоохранения и защиты прав человека. Благодаря доступным на сегодняшний день методам терапии, можно добиться более высокого уровня качества жизни для таких больных, по сравнению с предыдущими годами, однако следует признать, что у людей, страдающих этими расстройствами, невозможно добиться полного излечения. Большинство пациентов, особенно в развивающихся странах (за редким исключением), вообще не получают какого-либо лечения, не говоря уже о специализированной помощи.

В этой главе мы попытаемся представить современные взгляды на классификацию, эпидемиологию, этиологию, клиническую картину, оценку, прогноз и лечение РАС. Мы надеемся, что данные материалы окажутся полезными врачам, активно настроенным на изменение в глобальном масштабе отношения к этой группе пациентов и их семьям.

История

Термины «шизофрения» и «аутизм» (от греческого autos — сам) ввел швейцарский психиатр Эйген Блейлер. Понятие «аутизм» он применил для описания активного отстранения пациентов, страдающих шизофренией, в мир собственных фантазий, пытающихся таким образом справиться с невыносимыми раздражителями

из внешнего мира или переживаниями (Kuhn, 2004). Использовать термин «аутизм» в его нынешнем понимании начали через тридцать лет, после того как австрийский педиатр Ганс Аспергер заимствовал терминологию Блейлера для описания аутистической психопатии в лекции, прочитанной в госпитале Венского университета (Asperger, 1938). Позже, в 1944 г., Аспергер опубликовал свою вторую докторскую диссертацию, в которой описал группу детей и подростков с дефицитом коммуникаций и социальных навыков, а также с ограниченными и повторяющимися моделями поведения.

Почти в то же самое время, в 1943 г., находясь на большем расстоянии, отдаленный Второй мировой войной и, по всей вероятности, не осведомленный о работе Аспергера, детский психиатр Лео Каннер, трудившийся в госпитале университета Джона Хопкинса в США, в своей классической работе «Аутистические нарушения аффективного контакта» (Kanner, 1943) описал 11 детей, поведение которых исключительным образом было сходно с поведением по Аспергеру. Большинство из клинических признаков, которые привел в своей работе Каннер, такие как «аутистическая отчужденность» и «настойчивое требование однообразия», до сих пор остаются частью диагностических критериев аутизма в современных классификациях. У описанных Аспергером детей, в отличие от тех, которые были рассмотрены Каннером, не отмечалось значительной задержки когнитивного и речевого развития.

Опубликованная в Германии статья Аспергера длительное время оставалась неизвестной, пока Ута Фрит не перевела ее на английский язык (Asperger, 1944), благодаря чему работа стала широкодоступной. Взгляды Аспергера в Соединенном Королевстве поддерживала психиатр Лорна Уинг (Wing, 1997). Таким образом, постепенно сформировалось мнение об аутизме как о спектре расстройств с континуумом симптомов от легкой степени тяжести до тяжелой, при этом синдром Аспергера является частью данного континуума.

Проблема состоит в том, что оригинальное значение термина Блейлера, его теоретическая связь с шизофренией, а также психоаналитические теории, доминировавшие в середине XX века, привели к тому, что РАС относили к группе психотических расстройств, классифицируемых в рубрике «детская шизофрения». Ошибочно считалось, что в основе очевидного отстранения лежат те же механизмы, что и при шизофрении, — защитный уход от непереносимой внешней ситуации, созданной патогенной семьей (такое объяснение получило достаточно широкое признание). К сожалению, некоторые из этих дискредитировавших себя идей до сих пор поддерживаются отдельными специалистами. Значимость РАС относительно других проблем здравоохранения остается недооцененной многими государственными и международными организациями. Так, например, в странах Африки лечебная работа с пациентами, страдающими РАС, началась лишь спустя три десятилетия после того, как Каннер и Аспергер опубликовали свои работы (Lotter, 1978; Bakare & Munir, 2011).

Определение

В МКБ-10 (World Health Organization, 1990) аутизм относится к группе расстройств общего (первазивного) развития. Она характеризуется качественными нарушениями социальной реципрокности, общения, ограниченными стереотипными интересами и повторяющейся деятельностью, которые являются общими

чертами функционирования пациентов во всех ситуациях. В DSM-IV (APA, 2000) также использовалась дефиниция «первазивное нарушение развития», но с подтипами, отличными от МКБ. В обеих классификациях применяется перечень особенностей поведения с требованием соответствия определенному количеству критериев, необходимому для диагностики. Ожидается, что в DSM-5 будут внесены важные изменения, касающиеся данного раздела, тогда как в МКБ-10 не планируются какие-либо большие модификации¹.

В DSM-5 предлагается исключить имевшее место в DSM-IV разделение на аутизм, расстройство Ретта, расстройство Аспергера, детское дезинтегративное расстройство и другие неспецифические общие расстройства развития. В DSM-5 используется единая диагностическая категория аутизма, характеризующаяся:

- стойким дефицитом социальной коммуникации и социальных взаимодействий без учета наличия общей задержки развития;
- ограниченными, повторяющимися формами поведения, интересов и деятельности;
- формированием нарушений в раннем детстве (могут не проявляться, пока растущие социальные требования не станут превышать ограниченные способности ребенка);
- нарушениями повседневного функционирования.

Таким образом, из DSM-5 изъята диагностическая категория расстройства Аспергера, тем самым обеспечена замена концепции дуализма данного состояния на таковую «спектра», при этом формализована концепция «спектра», предложенная Лорной Винг, считавшей синдром Аспергера подкатегорией унифицированной категории РАС (Wing et al., 2011)^{2,3}.

Среди диагностических критериев представлены классические симптомы, касающиеся двух сфер: дефицит навыков социальной коммуникации и ограниченные повторяющиеся модели поведения, сочетающиеся с гипер- или гипореактивностью к сенсорным сигналам или необычным интересом к сенсорным аспектам окружающей среды. В DSM-5 присутствует дополнительная классификация степени тяжести с разделением на категории: «нуждается в поддержке», «нуждается в значительной поддержке», «нуждается в очень значительной поддержке».

Исследование, проведенное Frazier и соавт. (2012), подтверждает надежность предложенных критериев. По результатам данного исследования, значительно повышается специфичность по сравнению с DSM-IV-R, кроме того, можно предположить, что более простой алгоритм позволит значительно улучшить распознаваемость расстройств, снизить финансовые затраты на диагностику и таким образом повысить ресурсы вмешательства. William и соавт. (2012) пришли к заключению, что модель DSM-5 превзошла DSM-IV и подтвердила свою надежность в их выборке, независимо от возраста, пола и при диагностике как субклинических, так и клинических форм аутизма.

Эпидемиология

Ранее аутизм считался относительно редким расстройством. Недавние эпидемиологические данные радикально изменили это мнение. Основываясь на результатах больших исследований, проведенных в США, Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) оценивают распространенность РАС как 1 случай на 88 детей, имеющий место во всех расовых, этнических и социально-экономических группах, при этом расстройства встречаются в пять раз чаще среди мальчиков (1:54), чем среди девочек (1:252). На веб-сайте CDC представлены также данные многочисленных исследований, проведенных в Азии, Европе и Северной Америке, демонстрирующих, что в среднем распространенность РАС составляет около 1%. В соответствии с результатами исследования в Южной Корее, в котором проводился скрининг детей в школе, сообщается о среднем показателе 2,6-3,7% среди мальчиков

Таблица 1. Распространенность РАС по данным Сети наблюдения и контроля инвалидности, связанной с задержкой развития и аутизмом (ADDM) за период от 2000 до 2008 гг. (сочетание данных из всех регионов)

Год исследования	Год рождения	Распространенность на 1000 детей (диапазон)	Частота
2000	1992	6,7 (4,5-9,9)	1/150
2002	1994	6,6 (3,3-10,6)	1/150
2004	1996	8,0 (4,6-9,8)	1/125
2006	1998	9,0 (4,2-12,1)	1/110
2008	2000	11,3 (4,8-21,2)	1/88
2010	2002	14,7 (14,2-15,1)	1/68

Примечание. Адаптировано согласно BCDC.

¹ DSM-5, опубликованное в мае 2013 г., претерпело важные изменения, касающиеся данного раздела. Подобные изменения ожидаются и в МКБ-11.

² Еще одной инновацией новой систематики аутизма стал пересмотр диагностических критериев заболевания. В DSM-5 вместо применявшейся в МКБ-10 и DSM-IV оценки классических симптомов аутизма раздельно в трех субсферах введена группировка с выделением двух сфер нарушений — дефицита социального общения и ограниченных, повторяющихся форм поведения. Диагностические критерии РАС в DSM-5 дополнительно предусматривают выделение гипер- и гипореактивности сенсорного восприятия и квалификацию необычных сенсорных интересов в окружающем мире. Введена ранее отсутствовавшая оценка тяжести РАС, выделены диагностические категории «нуждающихся в поддержке», «нуждающихся в существенной поддержке» и «нуждающихся в очень существенной поддержке».

³ Обобщенная рубрика первазивных расстройств развития была существенно расширена за счет включения в нее наряду с РАС расстройств речи, речевой артикуляции, заикания, социального (прагматичного) расстройства коммуникации, расстройства внимания, гиперактивного расстройства, специфического расстройства обучения, нарушения двигательных функций и координации движений, стереотипного двигательного расстройства, тикозного расстройства.

и 1,5% среди девочек (Kim et al., 2011). Еще в одном исследовании, проведенном в Англии, распространенность среди взрослых оценивается почти в 1% (табл. 1). Тем не менее эпидемиологические исследования сложно сравнивать. Они отличаются по составу изучаемой популяции, механизмам отбора в исследование, размеру выборки, дизайну, информированности, коэффициентам участия, диагностическим критериям, используемым инструментам, а также по тому, были ли включены критерии оценки ущерба (Fombonne, 2009). Все же, используя на протяжении восьми лет одну и ту же методологию, CDC и Сеть наблюдения и контроля инвалидности, связанной с задержкой развития и аутизмом (ADDM), обнаружили рост распространенности РАС в США.

«Красные флажки» расстройств аутистического спектра и задержки развития на втором году жизни

«Красные флажки» РАС:

- не указывает на предметы с целью привлечь к ним внимание посторонних;
- нарушена координация невербальной коммуникации;
- не разделяет интерес или удовольствие с другими;
- повторяющиеся действия с предметами;
- отсутствует необходимый пристальный взгляд;
- не реагирует на свое имя;
- отсутствует выражение радости и тепла;
- необычная интонация речи;
- повторяющиеся движения тела и позы.

«Красные флажки» РАС и задержки развития:

- отсутствие указательных жестов;
- отсутствие игр с разнообразными игрушками;
- отсутствие реакции на контекстуальные стимулы;
- отсутствие коммуникативной вокализации согласных.

Примечание. Адаптировано согласно First Words.

Хотя в исследованиях не были исключены временные или внешние демографические факторы (такие как поздний возраст родителей при рождении ребенка; выживаемость недоношенных или высокий риск рождения детей с весом ниже нормы; ранняя диагностика детей с более высоким IQ и спонтанным прогрессом, наблюдаемым спустя какое-то время, который не отмечался ранее; или подсчет количества детей старшего возраста, получающих специализированную поддержку), эксперты в области детской психиатрии объясняют такой рост распространенности более высокой осведомленностью специалистов и повышением качества выявления и диагностики данного расстройства. Этим, возможно, объясняется более низкая распространенность РАС в Китае (6,4:10000) (Li et al., 2011). Несмотря на то что много эпидемиологических исследований было проведено в Европе и Северной Америке, ни одно не реализовано в странах Африки, расположенных южнее Сахары, однако был отмечен рост распространенности РАС среди детей, родившихся от матерей из Уганды (Gillberg et al., 1995) и Сомали, проживающих в Швеции (Barnevik-Olsson et al., 2008).

Ранняя диагностика

Признано считать, что ранняя диагностика способствует достижению значительного успеха, так как позволяет вовремя подобрать правильное вмешательство, которое может способствовать благоприятному прогнозу у большего количества детей, страдающих РАС. Также она развеивает сомнения и облегчает страдания родителей, позволяет открыто планировать соответствующие мероприятия по размещению таких детей в школах и социальной помощи. Известно, что более высокая заболеваемость РАС наблюдается среди сиблингов, у которых ранее были диагностированы случаи РАС. Осмысление этого факта привело к более тщательному обследованию новорожденных сиблингов и наблюдению за ними в первые годы жизни. Попытки идентифицировать ранние, связанные с развитием признаки, предшествующие диагностике РАС у сиблингов с высокой вероятностью развития расстройства, были плодотворным направлением в научных исследованиях. Такой переход от ретроспективного анализа нарушенного развития к проспективному

наблюдению детей из группы риска позволил получить важные научные результаты. Было установлено, что у таких детей в первые 6 мес не отмечались явные отклонения, которые можно было бы классифицировать как РАС; однако в следующие 6 мес появлялись проблемы социальных взаимодействий (Zwaigenbaum et al., 2005). К двум годам дети из этой группы уже имели несомненные проблемы с социальной коммуникацией, игрой, речью и мышлением, а также другие сенсорные и двигательные нарушения (Zwaigenbaum et al., 2009). Эти результаты подтвердили точку зрения, что в некоторых случаях РАС могут быть диагностированы раньше, чем обычно, и что у многих детей возраст 24 мес совпадает с пиком развития симптомов, значительно облегчающих распознавание. Zwaigenbaum и соавт. сообщили (в устном выступлении на IMFAR-San Diego, 2011), что у 25% из 277 сиблингов, подвергнутых катamnестическому наблюдению, РАС были диагностированы в возрасте 36 мес, но вместе с тем отметили, что у 46% из них не был установлен диагноз при обследовании в 24 мес. Таким образом, по крайней мере, в этой, вероятно, нерепрезентативной выборке были установлены траектории проявлений РАС совсем не такие, как полученные при ретроспективной оценке.

Релевантная информация, которой могут руководствоваться клиницисты, была получена в долгосрочном исследовании, осуществленном в рамках First Words Project (Florida State University), выявившем «красные флажки» РАС, хотя авторы настаивают на том, что не существует патогномичных симптомов, гарантированно подтверждающих наличие РАС. Поскольку не у всех детей с РАС отмечается полный комплекс симптомов данного расстройства, это не позволит клиницистам сделать заявления такого типа, как: «Этот ребенок не страдает аутизмом, потому что я видел, как он смотрел в глаза другим детям», или что-либо подобное. Первый международный проект выявил девять «красных флажков», позволяющих отличить детей с РАС от таковых с задержкой и нормальным развитием, и четыре, отличающие детей с РАС и задержкой развития от нормально развивающихся сверстников (Wetherby et al., 2004).

Было разработано много опросников, которые можно было бы использовать в качестве скрининговых инструментов для оценки развития детей, а также для выявления РАС. Информацию, практические рекомендации и описание наиболее полезных из них можно найти на веб-сайте Центров по контролю и профилактике заболеваний США в разделе, посвященном РАС. Самые распространенные мифы относительно скрининга нарушений развития, бытующие среди многих профессионалов и высокопоставленных должностных лиц, представлены в таблице 2. Имеется также целый ряд практических схем, разработанных главным образом

Таблица 2. Мифы о скрининге нарушений развития	
Миф 1	«Отсутствуют адекватные скрининговые инструменты для детей дошкольного возраста»
Факт	Хотя это могло быть правдой несколько десятилетий назад, на сегодня достоверные скрининговые инструменты существуют. Многие из них обладают чувствительностью и специфичностью более 70%
Миф 2	«Для того, чтобы корректно проводить скрининг, необходимо длительно обучать специалистов»
Факт	Для большинства скрининговых инструментов не требуется длительной подготовки
Миф 3	«Скрининг занимает много времени»
Факт	Многие инструменты скрининга занимают менее 15 мин, а некоторые из них требуют всего лишь около 2 мин профессионального времени
Миф 4	«Инструменты, использующие информацию, полученную от родителей, не точны»
Факт	Обеспокоенность родителей является достаточно точной в плане определения задержек развития. Исследования показали, что обеспокоенность родителей обнаруживается в 70-80% случаев детей, страдающих расстройствами
Примечание. Адаптировано согласно CDC/Autism.	

национальными обществами, однако золотым стандартом скрининга на наличие РАС в развивающихся странах является схема Американской педиатрической академии (Johnson & Mayers, 2007).

Скрининговые инструменты

Среди множества доступных инструментов особого внимания заслуживают два, поскольку они являются бесплатными, охватывают разные возрастные группы (один – детей младшего, другой – более старшего возраста), прошли адаптацию в различных культурах, правильно переведены на многие языки, а также прошли научные испытания во многих странах. К ним относятся модифицированный опросник по аутизму для детей дошкольного возраста (М-CHAT) (Robins et al., 2001) и тест на РАС в детском возрасте (CAST), ранее известный как тест на синдром Аспергера.

М-CHAT может быть дополнен М-CHAT Follow-Up Interview – интервью катamnестического наблюдения, которое также доступно на веб-сайте М-CHAT. В связи с данными недавних исследований, продемонстрировавших, что использование интервью значительно снижает вероятность ложноположительных результатов, позволяя избежать необоснованных направлений к специалистам, всем, кто пользуется М-CHAT, рекомендовано подключать также и интервью катamnестического наблюдения.

Американская педиатрическая академия рекомендует проводить скрининг на РАС в возрасте 18 и 24 мес, используя при этом многоэтапную процедуру (Johnson & Meyers, 2007). Однако при ее выполнении возникают практические и этические проблемы и остается открытым вопрос, должен ли такой скрининг стать обязательным в мировом масштабе. Во-первых, психометрические свойства инструментов далеко не идеальны. Некоторые из них, например М-CHAT, дают определенный процент ложноположительных случаев, когда на самом деле РАС отсутствуют. Службы здравоохранения могут не считать это проблемой, поскольку такие инструменты позволяют выявить детей, нуждающихся в помощи из-за других состояний (например, задержки развития, проблемы с речью). Имеют место также и ложноотрицательные случаи – это дети, страдающие расстройством, но не выявляемые с помощью скрининговых инструментов (не существует таковых с идеальной чувствительностью и специфичностью). Al-Qabandi и соавт. (2011) оспаривают точку зрения, что скрининг необходимо проводить, потому что существует эффективное лечение (например, ранняя поведенческая психотерапия). Несмотря на их перспективность, методы терапии не одинаково эффективны у всех детей с РАС, и мы находимся всего лишь в начале понимания, для кого она окажется наиболее эффективной, кроме того, многие вопросы все еще остаются без ответа. Общепризнанным считается, что проведение скрининга на наличие того или иного расстройства без необходимых ресурсов и возможности лечения может быть неэтичным (как в случае РАС в большинстве регионов мира). В то же время до конца не ясно, что позволяет лучше распознавать детей младшего возраста с РАС – использование универсальных скрининговых инструментов профессионалами или, например, основанные на культурных особенностях общественные кампании. Несмотря на все эти разногласия, общепризнанным остается факт, что предоставление дополнительной информации, обучение родителей, учителей и медицинского персонала распознаванию РАС является серьезным шагом вперед.

По всей вероятности, механизмы выявления РАС будут отличаться в разных странах и регионах в зависимости от культуры и традиций воспитания детей, но главным образом от доступности наблюдения за развитием (а не «проверки» на наличие специфического состояния). Большинство детей в мире не имеют доступа к программам помощи детям, а за их развитием не осуществляется необходимого наблюдения. Доступ к здоровью должен включать предоставление возможности обществу и системам здравоохранения идентифицировать наиболее распространенные инвалидирующие состояния. В экономически развитых странах к ним относятся: интеллектуальная недостаточность, церебральный паралич, глухота, слепота и РАС. В других странах приоритеты по наблюдению за развитием могут существенно отличаться. Подводя итог

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 32

вышесказанного, мы считаем, что не причиняющее вреда наблюдение над развитием необходимо проводить у всех детей с применением скрининговых инструментов в отношении тех, у которых есть основания подозревать наличие РАС.

Этиология и факторы риска

В США в конце 50-х и начале 60-х гг. считалось, что в основе аутизма лежит неправильное воспитание детей холодными и отталкивающими родителями, в результате которого у ребенка остается только одна возможность обрести комфорт — самоизоляция, как однажды заявил Бруно Беттельгейм. В своей книге «Пустая крепость. Детский аутизм и рождение Я» он сравнивал аутизм с пребыванием в концентрационном лагере (то, что он испытал на собственном опыте в Германии во время Второй мировой войны) (Finn, 1997). В 1964 г. Бернард Римланд открыл путь к современному пониманию аутизма, высказав в своей основополагающей книге «Детский аутизм: синдром и его значение для нейронной теории поведения» мнение, что это нарушение развития мозга (Rimland, 1964).

Генетические факторы

Данные о важности генетических факторов в этиологии аутизма были получены из многих источников, в том числе благодаря близнецовым и семейным исследованиям (Muhle et al., 2004). Так, например, было установлено, что аутизм встречается от 50 до 200 раз чаще у сиблингов, страдающих аутизмом пробандов, чем в общей популяции. Среди родственников пробандов, у которых не был диагностирован аутизм, отмечена повышенная распространенность легких форм задержек развития, связанных с коммуникациями и социальными навыками. Показатели конкордантности при аутизме колеблются в пределах от 36 до 96% у монозиготных близнецов и только от 0 до 27% у дизиготных (Shaddock & Shaddock, 2008).

Несмотря на то что наследуемость аутизма оценена в 90% (Freitag, 2007), генетические факторы гетерогенны, сложны и во многих случаях недостаточно изучены. Точные механизмы изучаются с помощью общегеномного скрининга, методов цитогенетики и путем оценки генов-«кандидатов» (Muhle et al., 2004). При исследовании генов-«кандидатов» были получены воспроизводимые доказательства, что повышенный риск возникновения аутизма ассоциируется с отдельными генами, локализованными в 2, 3, 4, 6, 7, 10, 15, 17 и 22-й хромосоме (Freitag et al., 2010). Цитогенетические исследования выявили нарушения в локусе 15q11-q13 у лиц с аутизмом (Muhle et al., 2004; Smalley, 1991). В исследованиях полногеномных связей было обнаружено незначительное влияние на риск возникновения аутизма генетических вариаций в локусах 5p14.1 и 5p15 (Ma et al., 2009; Weiss et al., 2009). По результатам исследований полногеномных связей, были выявлены также вариации числа копий, локализованные в участках 1q21, 2p16.3, 3p25-26, 7q36.2, 15q11-13, 16p11.2 и 22q11.2 хромосом, наблюдающиеся чаще у лиц, страдающих аутизмом (Freitag et al., 2010). Перспектива генетических исследований заключается в обнаружении специфических взаимодействий между генами и окружающей средой (Schaefer & Medelsohn, 2013).

Данные нейроанатомии и нейровизуализации

Нейроанатомические признаки и данные, полученные с помощью методов нейровизуализации, хотя и не имеют прямого диагностического значения, обнаруживаются постоянно в виде изменений объема головного мозга, за счет как белого, так и серого вещества. С помощью методов нейровизуализации у детей, страдающих аутизмом, выявлены также такие признаки, как нарушение биохимии мозга, синтеза серотонина и электрофизиологии (Courchesne et al., 2004; Hazlett et al., 2005; Lainhart, 2006).

В настоящее время возникновение расстройств аутистического спектра связывают с нарушением нервнопсихического развития, имея в виду, что изменяются паттерны развития мозга. Так, например, получены данные о том, что в первые два года жизни у таких пациентов наблюдается ранний, ускоренный рост головного мозга (Courchesne et al., 2001), а в дальнейшем — явные отличия в структуре и функционировании «эмпатической цепи» мозга (миндалевидные железы,

вентромедиальная префронтальная область коры, височно-теменное соединение, орбитофронтальная область, передняя поясная область и другие связанные зоны мозга) (Lombardo et al., 2011). Кроме того, отмечаются отличия в установлении функциональных связей между лобной и височной долями головного мозга, которые отвечают за когнитивный стиль, в частности, приводя к чрезмерной концентрации внимания на деталях и слабом стремлении к интерпретации стимулов в обобщенной форме (Belmonte et al., 2004).

Факторы внешней среды

Существует достаточно много утверждений относительно факторов внешней среды, играющих роль в возникновении РАС, особенно много таких материалов в сети Интернет. К ним относят, например, подверженность токсическому воздействию ртути, кадмия, никеля, трихлорэтилена, хлористого винила (Kinney et al., 2010). Следует отметить, что высказанное ранее предположение о связи между вакцинацией тривакциной (корь, краснуха, эпидемический паротит) и РАС было опровергнуто такими международными организациями, как Центры по профилактике и контролю заболеваний, Институт медицины Национальной академии наук США, Государственная служба здравоохранения Великобритании и Кокрановская библиотека. Опубликованная Wakefield и соавт. (1988) статья в журнале *Lancet* о предполагаемой связи между тривакциной и аутизмом объявлена фальсифицированной и официально опровергнута (Goodlee et al., 2011).

Было высказано также предположение о возможной связи между разнообразными факторами окружающей среды, приводящими к дефициту витамина D и повышенным риском возникновения аутизма (Grant & Soles, 2009). Однако такая гипотеза требует проведения дальнейших исследований.

Эпигенетические факторы

Существуют данные, указывающие на то, что в дополнение к генетическим и средовым факторам некоторую роль могут играть и эпигенетические, что подтверждается тем фактом, что некоторые генетические синдромы, сочетающиеся с РАС, демонстрируют дисрегуляцию эпигенетических маркеров, помогающих регулировать экспрессию генов (Grafodatskaya et al., 2010). Эпигенетическое направление испытаний также относится к многообещающим, поскольку может со временем привести к открытию модели, которая сможет объяснить предполагаемый рост заболеваемости аутизмом, отмеченный в эпидемиологических исследованиях.

Факторы риска

В клиническом руководстве Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) «Аутизм: распознавание, направление к специалисту и диагностика детей и молодых людей с РАС» со сноской на низкое качество полученных доказательств приводится список наиболее клинически и статистически значимых факторов риска РАС:

- сиблинг с аутизмом;
- сиблинг с другими видами РАС;
- шизофреноподобные психотические расстройства в семейном анамнезе;
- аффективное расстройство в семейном анамнезе;
- другое психическое или поведенческое расстройство в семейном анамнезе;
- возраст матери более 40 лет;
- возраст отца от 40 до 49 лет (при РАС);
- возраст отца более 40 лет (при аутизме);
- вес при рождении менее 2,5 кг;
- недоношенность (до 35 нед);
- пребывание в отделении интенсивной терапии новорожденных;
- наличие врожденных пороков развития;
- мужской пол;
- угроза аборта в период до 20 нед;
- проживание в городе;
- проживание в пригороде.

В руководстве NICE приведен также список распространенности РАС при некоторых заболеваниях, ассоциированных с данными состояниями, с той же оговоркой на низкое качество доказательств (распространенность РАС указана в скобках):

- интеллектуальная недостаточность (8-27,9%);
- синдром ломкой X-хромосомы (24-60%);
- туберозный склероз (36-79%);

- неонатальная энцефалопатия / инфантильные спазмы (4-14%);
- церебральный паралич (15%);
- мышечная дистрофия (3-37%);
- нейрофиброматоз (4-8%).

Опубликованы данные о том, что возникновению симптомов РАС предшествовали неонатальные соматические заболевания, такие как постэнцефалитические инфекции и сепсис, особенно в регионах Африки, расположенных к югу от Сахары. Имеются также утверждения (окончательно не доказанные) о том, что к этиологическим факторам РАС следует отнести аутоиммунные, то есть результаты реакции между антителами матери и плода (Bakare & Munir, 2011).

Таким образом, несмотря на то что наследуемость аутизма оценена как очень высокая, мы сталкиваемся с неоднозначностью в понимании этиологии этого расстройства, поскольку в основе лежат сложные гетерогенные генетические факторы, а связь между генами и окружающей средой плохо изучена. В настоящее время проводятся амбициозные индивидуальные и семейные продольные исследования, которые, мы надеемся, предоставят полезные данные в этом направлении.

Перспектива генетических испытаний заключается в обнаружении специфических взаимодействий между генами и окружающей средой. Исследования должны справиться с задачей выяснения роли генетической гетерогенности, эпигенетических механизмов и модификаторов внешней среды. Можно надеяться, что технологические достижения в сочетании с продольными проектами помогут нам в ближайшем будущем понять этиологические сложности этих расстройств и найти эффективные методы лечения и профилактики.

Клинические аспекты**Качественные нарушения социального взаимодействия**

Из трех ключевых симптомокомплексов, определяющих РАС, центральное место занимают расстройства социального взаимодействия. К ним относятся нарушения невербального поведения, используемого для регулирования социальных взаимодействий, неспособность наладить взаимоотношения со сверстниками, соответствующие стадии развития ребенка и отсутствие спонтанного желания делиться радостью, интересами и достижениями с другими людьми (например, направить внимание другого человека на объект общего интереса). У детей с такими нарушениями наблюдается отсутствие социальной или эмоциональной взаимности.

Реагирование на привлечение общего внимания окружающими и его инициирование ребенком играет важную роль в социальном обучении и ассоциируется с развитием речи и мышления. Нарушения способности привлечения общего внимания является значимым ранним симптомом, который можно наблюдать у детей с аутизмом уже в младенческом возрасте.

Исследования моделей психического состояния показали, что способность ребенка имитировать поведение других людей лежит в основе понимания точки зрения окружающих. Модель психического состояния позволит формировать представление о психическом состоянии других людей и до определенной степени предсказывать их действия. Она также связана со способностью понимать обман и эмоции других людей (эмпатией). Нарушения модели психического состояния негативно влияют на ролевые игры, эмпатию, способность делиться чувствами, социальную и эмоциональную взаимность и взаимоотношения со сверстниками. Данные нарушения выявляются у всех лиц с РАС независимо от возраста и уровня интеллекта при использовании тестов, соответствующих ментальному возрасту испытуемых (Baron-Cohen, 2009). Однако такие нарушения не являются чем-то исключительным для РАС и могут наблюдаться при шизофрении и некоторых расстройствах личности.

Другим важным понятием является чрезмерная избирательность восприятия стимулов: дети с РАС демонстрируют необычайную избирательность внимания. Это также не уникальное явление для РАС и может наблюдаться у детей с интеллектуальной недостаточностью.

Избирательность восприятия стимулов может быть связана с ограниченным вниманием или смещением в сторону восприятия не общей, а локальной информации. Последнее объясняется «теорией слабой центральной согласованности» (Harpe & Frith, 2006).

У лиц, страдаючих РАС, в результате такого смещения преобладают способности обработки локальной информации. В соответствии с теорией усиленного перцептивного функционирования (Motttron et al., 2006), у лиц с РАС смещено восприятие, вследствие чего доминирует ориентация на локальные аспекты; усилено восприятие деталей и ослаблено восприятие движений. Baron-Cohen и соавт. (2009) утверждают, что сенсорная гиперчувствительность приводит к превосходному вниманию к деталям, а «гиперсистематизация» — к избирательному восприятию поддающейся систематизации (управляемой законами) информации, что может способствовать развитию необычных талантов.

Дети, страдающие РАС, реже, чем их нормально развивающиеся сверстники, используют невербальное поведение, то есть зрительный контакт, жесты, позы и выражения лица. Одним из важных открытий последних лет было наблюдение, что дети двухлетнего возраста с аутизмом не ориентируются в биологических движениях — то есть тела (Klin et al., 2009) и не смотрят в глаза взрослого человека, когда обращаются к нему (Jones et al., 2008).

Дети, страдающие РАС, демонстрируют некоторые варианты необычного поведения, связанные, вероятно, с сенсорной гиперчувствительностью, которая может проявляться в зрительной, слуховой и тактильной сферах и быть специфической по отношению к определенным стимулам (Baron-Cohen et al., 2009). Зрительная гиперчувствительность иногда приводит к формированию бокового зрения — стремлению смотреть на объекты с отведением зрачков в углы глаз (Motttron et al., 2006). Это объясняется попыткой ограничить чрезмерный поток информации или сфокусироваться на оптимальной информации. Слуховая и тактильная гиперчувствительность может очень тяжело переноситься ребенком. С другой стороны, сенсорная гиперчувствительность нередко связана с чрезмерным вниманием к деталям.

Даже высокофункциональные индивиды, страдающие РАС, могут иметь проблемы во взаимоотношениях со сверстниками. В то время как некоторые из них вообще не проявляют какого-либо интереса по отношению к детям своего возраста, другие могут иметь проблемы с участием в игре с разных сторон (например, как искать, так и прятаться). Некоторые дети проявляют интерес к сверстникам, но им не удается наладить взаимоотношения из-за проблем с интерпретацией действий других людей и адекватным реагированием. Многие субъекты, страдающие РАС, не понимают природу социальных взаимоотношений и особенно свою роль в них. Среди них есть пациенты, которые не способны проявлять эмпатию. Все эти проблемы приводят к нарушению социальных взаимодействий.

Качественные нарушения коммуникации

Этот стержневой симптомокомплекс включает в себя: задержку или отсутствие развития разговорной речи, которое не сопровождается компенсаторными попытками невербальной коммуникации; выраженное нарушение способности инициировать или поддерживать разговор; стереотипную, повторяющуюся или идиосинкразическую речь; отсутствие разнообразной, спонтанно имитирующей или воображаемой игры. Задержка речевого развития, отсутствие речи и своеобразие разговорной речи — очень частые симптомы РАС, и именно они вызывают беспокойство у родителей.

Важным отличительным признаком являются попытки компенсировать проблемы с речью. Так, дети с другими сенсорными нарушениями или задержками развития для коммуникации обычно используют невербальные средства, такие как жесты. У детей речь, ее функциональная и социальная направленность имеют важное значение. При РАС очень часто наблюдается такой симптом, как эхолалия — повторение слов, произнесенных другим человеком. По скорости, громкости и интонации речь может быть слишком высокой, низкой, быстрой, медленной, нелепой, монотонной и т.п. Лица с РАС часто придумывают свои слова или фразы. Их речь может быть повторяющейся, то есть они произносят одни и те же фразы, даже если они не соответствуют контексту. Даже у высокофункциональных индивидов с РАС могут наблюдаться проблемы с инициацией и поддержанием разговора. К таким проблемам относят отсутствие способности вести светскую беседу, предоставлять необходимую информацию, требовать информацию, комментировать ее и делать замечания.

Если все это сочетается с ограниченными интересами, то поддерживать разговор с человеком, страдающим РАС, будет очень сложно.

Игры могут быть функциональными или имитирующими. Функциональные — это те, в которых игрушки используются по их прямому назначению, например, игрушечная вилка используется как обычная, или когда нажимается кнопка в причинно-следственной игрушке. У многих детей с РАС отмечаются явные проблемы с имитирующими или воображаемыми играми. Обычно нормально развитые дети играют с разными материалами, проявляя при этом творчество и изобретательность. Так, например, в имитирующей игре ребенок может использовать любую игрушку как генерала, а деревянный брусок как автомобиль вражеских солдат (воображаемая игра). Любой материал или предмет может быть творчески использован в воображаемой игре.

Повторяющиеся, ограниченные и стереотипные паттерны поведения, виды занятий и интересы

В соответствии с DSM-IV этот третий стержневой симптомокомплекс включает: постоянное предпочтение стереотипным и ограниченным паттернам; негибкую приверженность выполнению однообразных рутинных действий; стереотипные и повторяющиеся моторные манеризмы и постоянный интерес к определенным деталям или предметам. Предполагается, что симптомокомплекс очень широкий и включает в себя по меньшей мере два подтипа поведения: повторяющееся сенсомоторное поведение (низшего порядка) и настаивание на одинаковости и возможно ограниченные интересы (высшего порядка). Повторяющееся сенсомоторное поведение чаще всего наблюдается у детей младшего возраста и ассоциируется с более низким невербальным интеллектом.

Многие индивиды демонстрируют чрезвычайный интерес к определенной теме: очень много читают о ней, коллекционируют предметы, имеющие к ней отношение, могут часами о ней рассказывать и в подростковом возрасте объединяться в группы по интересам или вступать в общества, специализирующиеся на этой теме. Разница между таким нормальным поведением и тем, что наблюдается у лиц, страдающих РАС, состоит в чрезмерной узости фокуса интересов, негибкости, персеверации и отсутствии социального качества. Индивиды с РАС могут фокусироваться на очень специфических частях объекта их интереса. Например, только на количестве зубов у динозавра. Они могут испытывать трудности с переключением на другие темы, даже в тех случаях, когда другие люди явно дают понять, что им не интересно то, о чем они рассказывают. Лица с РАС продолжают фокусироваться на своей теме, даже тогда, когда ожидается, что они должны заняться решением других задач, и могут волноваться и расстраиваться, если их прерывают. Им могут быть неинтересны социальные формы разделения хобби, такие как вступление в клуб.

Типичным симптомом РАС является также приверженность выполнению специфических нефункциональных рутинных действий или ритуалов. Попытки даже незначительного изменения личного режима и окружающей обстановки могут создавать серьезные проблемы в повседневной жизни как самих пациентов, так и их семей.

Стереотипные и повторяющиеся моторные манеризмы и постоянный интерес к определенным деталям или предметам могут быть более очевидными у детей раннего возраста и у лиц с интеллектуальной недостаточностью. К ним, среди других, относятся: потряхивание пальцами и кистями рук, манеризмы, раскачивание, хождение на носочках, обнюхивание и облизывание несъедобных предметов, вращения, необычный взгляд. Постоянный интерес к определенным деталям или частям предметов может проявляться, например, кручением колес или хлопаньем глазами кукол.

Стереотипные движения могут наблюдаться при некоторых других состояниях: расстройство Туретта, синдром ломкой X-хромосомы, расстройство Ретта, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), глухота, слепота, шизофрения и разнообразные формы интеллектуальной недостаточности без симптомов РАС. По-видимому, отличительным признаком РАС является не паттерн поведения (который связан с уровнем развития), а его частота (Bodfish et al., 2000).

Диагноз

Общепризнанной является точка зрения, что если есть подозрения на наличие у ребенка РАС, то его необходимо направить на мультидисциплинарное обследование, которое должно проводиться специалистами, прошедшими подготовку по распознаванию РАС. При этом как минимум один из них должен быть обучен методам оценки и диагностики РАС с использованием стандартизированных инструментов. В идеале рекомендуется обследовать ребенка в двух разных условиях — структурированных и неструктурированных. Тем не менее необходимо признать, что в мировом масштабе подавляющее большинство детских и подростковых психиатрических служб не располагают инструментами, которые соответствуют современным требованиям и используются в специализированных клиниках экономически развитых стран. К данным методикам относятся: план диагностического обследования при аутизме ADOS, интервью при диагностике аутизма (ADI), диагностическое интервью социальных и коммуникационных расстройств (DISCO). Отсутствие таких инструментов у большинства специалистов подчеркивает необходимость в их распространении, организации соответствующих тренингов, а также в разработке мультикультуральных, мультиязыковых, недорогих, ориентированных на реальные условия, удобных в использовании инструментов.

Руководство, изданное NICE, является широкодоступным и касается всех аспектов специфической диагностической оценки РАС. В нем можно найти подробные рекомендации, касающиеся ключевых элементов этих расстройств, специфичные для РАС средства диагностики, а также рекомендации относительно того, как и в какой форме лучше сообщить родителям о том, что их ребенок страдает аутизмом. В руководстве NICE собрана наиболее полезная информация из других руководств, включая детальное рассмотрение проблем, с которыми сталкиваются члены семьи и педагоги; вопросы, касающиеся анамнеза; рекомендации по организации медицинского обслуживания, семейной жизни, обучения и социальной помощи; исторические аспекты и данные по изучению указанных в МКБ-10 и DSM-IV признаков, связанных с развитием и особенностями поведения. Этой информации обычно достаточно для постановки диагноза аутизма, в тех случаях, когда он прост. Кроме непосредственной диагностики РАС, анализ должен также включать краткую характеристику сильных и слабых сторон ребенка, его потребностей, навыков и сопутствующих нарушений. Подбор необходимых инструментов будет зависеть от возраста пациента и уровня его развития, но в любом случае они должны содействовать оценке:

- интеллектуальных способностей и стиля обучения;
- академических навыков;
- речевых и коммуникационных навыков;
- тонких и крупных двигательных навыков;
- навыков адаптации (включая самообслуживание);
- навыков социализации;
- психического и эмоционального состояния, включая самооценку, физическое здоровье и питание;
- гипер- и гипочувствительности;
- влияния поведения на приобретение жизненного опыта, возможность получать поддержку и коррекцию.

Общемедицинское обследование

Немаловажно также провести комплексное медицинское обследование. Оно поможет выявить сопутствующие состояния или симптомы расстройств, которые могут играть причинно-следственную роль или усиливать подозрение о наличии РАС. Особое внимание следует уделить обнаружению кожных стигм нейрофиброматоза или туберозного склероза, а также врожденных аномалий и нарушений развития, таких как микро- и макроцефалия. Кроме того, при обследовании необходимо обратить внимание на признаки физических повреждений, таких как нанесение себе увечий и недостаточное питание (Volkmar et al., 2014).

Дифференциальный диагноз

Распознавание аутистического расстройства в его типичной форме не представляет трудностей для опытного профессионала. Тем не менее врач должен исключить общемедицинские, генетические, неврологические или сенсорные дисфункции и расстройства. Ситуация

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 32

совершенно другая, если клиническая картина не полностью соответствует традиционному описанию заболевания, что встречается все чаще и чаще в связи с расширением концепции аутистического спектра, что, в свою очередь, может приводить к диагностическим разногласиям.

Младенцы и дети преддошкольного возраста

При дифференциальной диагностике в этом возрасте необходимо исключить расстройства, которые препятствуют нормальному развитию социальных и речевых навыков.

Тугоухость. Можно заподозрить, если у ребенка пропал детский лепет, он демонстрирует очень ограниченный набор средств речевой выразительности или индифферентен к слуховым стимулам. К обязательным методам обследования детей раннего возраста из-за того, что нельзя рассчитывать на сотрудничество с их стороны, относятся отоакустическая эмиссия и импедансная аудиометрия. Если с помощью этих методов не обнаруживаются отклонения от нормы, нет необходимости в дальнейшем обследовании. В противном случае следует провести осмотр наружного уха и повторить оба теста через 2-3 мес. При отклонениях от нормы следует исследовать вызванный слуховой потенциал.

Тяжелая психосоциальная депривация. Хорошо известно, что тяжелая эмоциональная депривация в детском возрасте может приводить к серьезным психологическим нарушениям, в том числе и к псевдоаутистической клинической картине (Rutter et al., 1999). В данном случае к симптомам, похожим на аутистические, относятся: относительная индифферентность к окружающему миру, задержка речевого развития, ограниченные интересы и повторяющееся поведение. В отличие от аутизма, социальное взаимодействие нарушено неглубоко (хотя могут быть задеты социальные связи) и в большинстве случаев при поддержке со стороны окружения быстро восстанавливается.

Интеллектуальная недостаточность. Ранее известная как умственная отсталость. Часто очень сложно проводить дифференциальную диагностику в раннем детстве, потому что в этом возрасте оценивать когнитивное функционирование тяжелее всего. Некоторые симптомы (например, дисморфия лица, микроцефалия) могут говорить о наличии генетических или неврологических проблем, которые, как известно, приводят к интеллектуальной недостаточности. Имеются также опубликованные данные о том, что интеллектуальная недостаточность позитивно коррелирует с дефицитом социальных взаимоотношений (Wing & Gould, 1979). Таким образом, очень сложно отличить дефекты коммуникации и социализации, самоповреждения или стереотипные действия при аутизме от таких же симптомов при тяжелой интеллектуальной недостаточности. Эту проблему можно условно решить, если есть данные о нарушении развития социальных, коммуникационных навыков и воображения, которые не соответствуют общему уровню интеллекта (очень сложно определить, если ментальный возраст менее 18 мес). Здесь важно подчеркнуть, что связь между РАС и интеллектуальной недостаточностью встречается очень часто, и многие известные причины интеллектуальной недостаточности, такие как хромосомные aberrации, часто представлены симптомами аутизма (синдром хрупкой X-хромосомы, синдром Прадера – Вилли).

Расстройство Ретта. В DSM-IV это состояние было включено в группу расстройств общего развития. Однако в DSM-5 его исключили из этой диагностической категории, поскольку, несмотря на то что у пациентов на самом деле часто отмечаются аутистические симптомы, они присутствуют короткий период времени в раннем детстве. Таким образом, включение расстройства Ретта в группу РАС было неправомерным для большинства пациентов. Состояние представляет собой связанное с X-хромосомой нарушение развития мозга, которое поражает почти исключительно девочек. Как правило, до 6-18 мес развитие протекает нормально, затем останавливается и происходит регресс (потеря речи и целенаправленного движения рук), появляются стереотипные движения рук, социальная отчужденность, имитируя картину аутизма. Кроме того, происходит замедление роста головы, что приводит к приобретенной микроцефалии — все это может сопровождаться

появлением судорожных припадков. В исследованиях обнаружен специфический ген (MECP2) X-хромосомы, ответственный за возникновение этого заболевания (что объясняет также более высокую его частоту среди девочек, хотя описаны несколько случаев расстройства Ретта у мальчиков) (Amir et al., 1999).

Расстройство рецептивной и экспрессивной речи. Очень часто встречается у детей и обычно проявляется простой задержкой в усвоении фонологии, лексикона и синтаксиса, которое очень избирательно в контексте обычного развития социальных, когнитивных навыков, невербальной коммуникации и воображения. Ситуация более проблематична у незначительного числа детей, не страдающих аутизмом, с нормальным уровнем невербального интеллекта, но имеющих тяжелые расстройства рецептивной и экспрессивной речи. Такое состояние описано как «семантически-прагматическое расстройство» с проблемами аспектов социальной коммуникации, касающихся использования и содержания речи, включая эхолалию. Однако при нем значительно реже, чем при аутизме, встречаются ритуалы и необычные предпочтения. Следует отметить, что это расстройство не включено в МКБ-10 и DSM-IV.

Синдром Ландау — Клеффнера. Приобретенная афазия с эпилепсией, или синдром Ландау — Клеффнера, характеризуется нормальным развитием до возраста трех-четырех лет, после чего следует массивная регрессия рецептивной, а позже — экспрессивной речи, обычно сопровождающаяся появлением судорожных припадков или изменениями на электроэнцефалограмме во время сна. Регрессия может ассоциироваться с преходящим социальным отчуждением, однако полная клиническая картина аутизма не наблюдается. Существует подтип общего нарушения развития — дезинтегративное расстройство детского возраста, при котором также наблюдается явная регрессия, но происходит раньше (в возрасте 18-24 мес).

Селективный мутизм и сепарационная тревога. Часто наблюдаются отчуждение, тревога и коммуникационные проблемы. Однако эти состояния легко отделить от аутизма, поскольку присутствуют социальные и коммуникационные навыки в домашних условиях или в другой знакомой ребенку обстановке.

Дети старшего возраста

Дифференциальную диагностику при типичных проявлениях аутизма у детей старшего возраста проводить легче, однако сложными могут оказаться случаи с более широким фенотипом: то есть находящиеся на «периферии» спектра, особенно среди высокофункциональных детей или при нетипичном течении расстройства. Подробное изучение анамнеза, возникновение симптомов до или после трех лет могут быть важными индикаторами.

Врачам необходимо принимать во внимание детскую шизофрению. Потенциальная путаница с этим редким заболеванием и РАС может возникать из-за бедности эмоциональных проявлений и негативизма. Однако при шизофрении наблюдаются такие специфические симптомы, как бред и галлюцинации. Более того, большинство детей с ранним началом шизофрении не демонстрируют задержки речевого развития или его нарушения, а также типичных для аутизма социальных дефицитов.

Необходимо также исключить другие психические заболевания: расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью (РДВГ), тем более что оно довольно часто сопутствует РАС; ОКР из-за ритуалов и избирательности интересов, но дифференциальную диагностику легче проводить на основании данных анамнеза и общих клинических проявлений. Интересно отметить, что некоторые авторы ссылаются на состояние, не включенное в действующие в настоящее время классификации, — множественное комплексное расстройство развития (Towbin et al., 1993), заключающееся в нарушении регуляции эмоциональной составляющей с примитивной тревогой, социальной взаимности и мышления, но не отвечающее критериям диагностики РАС.

Прогноз и исход во взрослом возрасте

РАС относится к расстройствам, начинающимся в младенчестве, однако значительные изменения в период развития влияют на исход во взрослом возрасте. Эти изменения должны быть распознаны и требуют непрерывного наблюдения и индивидуальной адаптации, чтобы оптимизировать программы поддержки. Baghdadli

и соавт. (2007) указали на высокую вариабельность краткосрочных результатов у дошкольников, подчеркивая важность учета индивидуальных особенностей и стратегий адаптации. Они высказали предположение, что эти отличия могут быть связаны с определенными первоначальными характеристиками, такими как речевые навыки и тяжесть симптомов аутизма.

Чем тяжелее коморбидная интеллектуальная недостаточность, тем неблагоприятнее исход. Общеизвестным является тот факт, что речь в возрасте до шести лет и более высокие показатели IQ ассоциируются с лучшими результатами (Billstedt et al., 2011). Однако количество исследований, в которых изучался бы весь спектр на протяжении всей жизни, очень ограничено.

Таким образом, врачи должны проявлять осторожность, пытаясь предсказать отдаленное будущее своих пациентов. РАС — пожизненные расстройства и не поддаются лечению. Тем не менее степень инвалидизации зависит не только от индивидуальных характеристик, но также и от условий окружающей среды, в которых находится пациент, от того, способствует ли она лучшей адаптации, минимизации нетрудоспособности.

В этой связи неопределенность в отношении прогноза РАС объясняется тремя причинами. Во-первых, было проведено мало исследований, в которых изучалась роль специальной поддержки. Во-вторых, в экономически развитых странах существует группа более молодых пациентов с менее тяжелыми формами недавно диагностированных РАС; в ней прогноз и реакция на лечение могут оказаться лучше, чем традиционно ожидается. Наконец, в-третьих, очень мало эпидемиологических данных, касающихся взрослых, особенно с расстройством Аспергера. Marriage и Wolverton (2009) показали, что, несмотря на хорошие академические достижения, такие параметры, как качество трудоустройства, уровень жизни и психическое здоровье в этой популяции хуже. По оценкам Lehnardt и соавт. (2011), показатель психиатрических консультаций на протяжении жизни у этих пациентов достигает уровня 78%.

В целом стоит отметить, что большинство детей с РАС будут продолжать демонстрировать отклонения и проблемы в социальных взаимодействиях на протяжении всей своей жизни. Можно предположить, что им понадобятся поддержка и помощь во многих сферах. Однако повышение качества жизни возможно, если для пациентов будут доступны адекватные программы. Так, общественные программы поддержки должны быть адаптированы к потребностям каждого индивида, принимая во внимание его слабые и сильные стороны, а также доступность ресурсов, которые может предложить общество. Люди, страдающие аутизмом на протяжении всей своей жизни, нуждаются в структурировании, понятности и предсказуемости.

Поведение и навыки адаптации с возрастом проявляют тенденцию к улучшению. Nordin & Gillberg (1998) установили, что высокие показатели приспособляемости и способности к когнитивному переключению прогнозируют хороший социальный исход. К сожалению, необходимо больше исследований во взрослой популяции, чтобы иметь возможность адаптировать программы к их потребностям, а также обеспечить поддержку при переходе во взрослую жизнь.

Прогноз необходимо обсудить с другими членами семьи для того, чтобы избежать нереалистичных ожиданий и сфокусировать внимание и усилия на ранних вмешательствах, а также способствовать более высокой информированности и вовлечению семьи с участием общества. Важно подчеркнуть, что прилагаемые в настоящее время усилия, направленные на организацию лечения и создание специализированных служб (не существующих в большинстве стран мира), обеспечат будущее функционирование детей, диагностированных и принимающих лечение сейчас, по мере того, как они будут расти и становиться взрослыми.

Лечение

Лечение РАС зависит от факторов, которые могут нивелировать само понятие «лечение». Разница в возрасте, степени тяжести нарушений, сопутствующих заболеваниях, ситуации в семье и обществе, доступности ресурсов и экономическом развитии общества, обеспечении образования (или его отсутствии), медицинской и материальной помощи, возможностях защищенной занятости и проживания без дискриминации по достижению взрослого возраста может быть огромной. Если в двух словах выразить то, что должно

быть сделано для лиц с РАС, то это «персонализировать» и «контекстуализировать».

Несмотря на всеобщее признание основанных на здравом смысле идей, все еще сохраняется тенденция поиска «средства излечения» РАС. Ведь если бы у этих расстройств была одна единственная причина, уникальный механизм и одно лежащее в основе синдрома состояние, то их обнаружение привело бы к излечению от всех РАС. Интернет настолько переполнен всевозможными предложениями «методов терапии» (одни из них основаны на современных знаниях, другие — на необоснованных представлениях и ложных убеждениях) как для специалистов, так и для семей пациентов, что многие люди теряются и не знают, что делать. Нередко родственники пациентов (и профессионалы) упускают возможность найти самое лучшее лечение для ребенка, страдающего РАС. Кроме того, очень часто игнорируются местные ограничения и возможности. Таким образом, программы, разработанные в течение многих лет в экономически развитых странах, копируются и внедряются в абсолютно разных регионах мира без учета местных обстоятельств, возможностей и осуществимости поддержки в будущем.

Несмотря на то что не существует способа излечения РАС, имеются строгие доказательства того, что соответствующие образовательные программы, рассчитанные на применение на протяжении всей жизни, поддержка для семей и профессионалов, а также создание высококачественных общественных служб могут разительно изменить в лучшую сторону жизнь лиц с РАС и их родственников. Во многих странах, таких как Испания и Великобритания, изданы современные практические руководства, в которых содержится обзор разнообразных методов лечения, рекомендованных при РАС. Департаментом образования и профессионального обучения и Министерством здравоохранения Великобритании разработаны такие же руководства для обучения студентов. Накоплено много знаний относительно того, какие методы подтверждаются научными данными, а какие нет, и какие из программ на самом деле меняют жизнь лиц, страдающих РАС. К сожалению, эти знания не внедрены в клиническую практику в мировом масштабе, в том числе и в богатых обществах. Таким образом, существует брешь между знаниями и возможностями; ясно, что только немногие из пациентов, страдающих РАС, получают отвечающую современным требованиям помощь.

Последние обзоры научных публикаций свидетельствуют о том, что лишь немногие из методов лечения соответствуют критериям оценки эффективности вмешательств. Тем не менее качество доказательств улучшается, растет количество хорошо спланированных исследований, а также рандомизированных контролируемых испытаний. Однако, даже если результаты положительные, большинство исследований все еще сфокусированы на краткосрочных целях и ограниченном количестве

критериев исхода. Мало попыток делается для того, чтобы найти ответы на такие вопросы, как: эффективно ли лечение в долгосрочной перспективе или действительно ли оно повышает качество жизни пациентов? Такие проблемы могут требовать применения очень разных исследовательских стратегий, таких как аудиты и обзоры, систематический анализ проблем и оценка удовлетворенности. Также крайне важно накапливать информацию о взглядах и убеждениях самих людей с РАС.

На сегодняшний день наибольшую доказательную базу имеют программы, включающие вмешательства, основанные на принципах поведенческой терапии, предназначенные для улучшения взаимоотношений родитель-ребенок, а также те, которые делают акцент на развитии социальных и коммуникационных навыков, по меньшей мере, в краткосрочной перспективе (табл. 3). По мнению международной организации Autism Europe, существуют другие важные аспекты, позволяющие добиться улучшения долгосрочных результатов, а именно:

- По возможности наиболее раннее обучение, с особым вниманием к социальному, коммуникативному, академическому и поведенческому развитию, реализуемое в наименее ограниченном окружении персоналом, владеющим необходимыми знаниями по проблемам аутизма и хорошо ориентирующимся в индивидуальных особенностях обучаемого.
- Доступная поддержка со стороны общества в виде соответствующих, хорошо осведомленных, обеспечивающих сотрудничество между разными организациями служб, которые смогут помочь каждому индивиду реализовать свой потенциал и жизненные цели (сформированные как самим индивидом, так и теми, кто его знает, любит и на законных основаниях представляет его интересы).
- Доступ ко всему диапазону психологической и медицинской помощи (при необходимости адаптированной к нуждам и потребностям индивидов с РАС), доступной общей популяции.

В соответствии с рекомендациями Autism Europe, вмешательства, эффективность которых наилучшим образом подтверждена результатами научных исследований, отвечают четырем принципам:

- **Индивидуализация.** Не существует единого метода лечения, одинаково эффективного для всех пациентов с РАС. Разнообразие проявлений этого спектра, равно как и индивидуальные навыки, интересы, взгляды на жизнь, требуют индивидуального подхода.
- **Структура.** Адаптация окружающей среды с тем, чтобы обеспечить, по возможности, максимальное участие каждого индивида, предлагая разные степени предсказуемости и стабильности, более эффективные средства коммуникации, устанавливая короткие и долгосрочные цели, определяя пути достижения этих целей и способы мониторинга результатов.

- **Интенсивность и генерализация.** Используемые вмешательства не должны быть спорадическими либо краткосрочными, а применяться систематическим образом на ежедневной основе, в разных условиях, и всеми, кто работает и живет рядом с человеком, страдающим аутизмом. Это будет способствовать тому, что навыки, усвоенные в более структурированных условиях, могут также поддерживаться в реальной жизни. Те, кто отвечает за проведение вмешательства, должны также иметь доступ к соответствующей поддержке и консультироваться профессионалами, компетентными в вопросах лечения РАС.

- **Участие семьи.** В детстве и более позднем возрасте родители должны стать ключевым элементом каждого вмешательства. Общим знаменателем любого профессионального вмешательства должны быть информирование, обучение и поддержка, всегда реализуемые в контексте семейных ценностей и культуры. Для того чтобы избежать дискриминации, с которой все еще сталкиваются большинство таких семей, должны быть доступны другие важные источники поддержки, такие как присмотр за ребенком, временных уход, дополнительный кратковременный отдых или налоговые льготы. Чтобы предоставить этим семьям возможность иметь такой же уровень качества жизни, как и у остальных, необходимо обеспечить им доступ к адекватному образованию, социальной и медицинской помощи.

В мировом масштабе, учитывая, что преобладающее большинство людей с РАС не получают специализированной терапии (зачастую адекватного общего лечения), детские психиатры должны направить свои усилия на формирование в обществе, в котором они практикуют, ресурсов и на поддержку семей таких детей. Независимо от возраста большинство людей с РАС проживают со своими родственниками. Именно у этих семей нужно спросить о том, в какой помощи они нуждаются, каковы их приоритеты, о чем они мечтают, как они хотели бы спланировать жизнь своего ребенка. Лица с РАС должны участвовать в этом диалоге, непосредственно или с помощью групп межличностной поддержки либо дополнительных средств коммуникации; в тех случаях, когда они не могут выразить свое мнение (это около 25%, что составляет меньшинство) путем передачи полномочий людям, которые их хорошо знают. Семьи являются важнейшей сетью поддержки, которую невозможно заменить государством. Их роль должна быть признана с благодарностью, а наша задача состоит в том, чтобы помочь им максимально реализовать свой потенциал. Мы говорим не только о целях в отношении здоровья, но и о борьбе с невежеством и дискриминацией.

Литература

1. Al-Qabandi M., Gorter J.W., Rosenbaum P. Early autism detection: are we ready for routine screening? // Pediatrics. — 2011. — V. 128. — P. 211-217.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington / VA: American Psychiatric Association. — 2013.
3. Amir R.E., Van Den Veyver I.B., Wan M. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2 // Nature Genetics. — 1999. — V. 23. — P. 185-188.
4. Asperger H. Das psychisch abnormale Kind // Wiener Klinische Wochenschrift. — 1938. — V. 51. — P. 1314-1317.
5. Asperger H. Die «Autistischen Psychopathen» im Kindesalter // Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten. — 1944. — V. 117. — P. 76-136.
6. Translated and annotated by Frith U. Autistic psychopathy in childhood. In Frith U. (ed.) / Autism and Asperger Syndrome. Cambridge. — UK: Cambridge University Press, 1991. — P. 37-92.
7. Baghdadi A., Picot M., Michelon C. What happens to children with PDD when they grow up? Prospective follow-up of 219 children from preschool age to midchildhood // Acta Psychiatrica Scandinavica. — 2007. — V. 115. — P. 403-412.
8. Bakare M.O., Munir K.M. Autism spectrum disorders in Africa. In Mohammad-Reza Mohammadi (ed.) / A Comprehensive Book on Autism Spectrum Disorders // In Tech. — 2011. — P. 183-184.
9. Barnevik-Olsson M., Gillberg C., Fernell E. Prevalence of autism in children born to Somali parents living in Sweden: a brief report // Developmental Medicine & Child Neurology. — 2008. — V. 50. — P. 598-601.
10. Baron-Cohen S. xAutism: the empathizing-systemizing (ES) theory // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2009. — V. 1156. — P. 68-80.
11. Baron-Cohen S., Ashwin E., Ashwin C. et al. Talent in autism: hyper-systemizing, hyper-attention to detail and sensory hypersensitivity // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. — 2009. — V. 364. — P. 1377-1383.

Полный список литературы, включающий 52 пункта, находится в редакции.

Перевод **Константина Мужановского**
Под редакцией **Ольги Доленко, Дмитрия Марценковского**

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.iacapar.org

Таблица 3. Методы лечения РАС, доказательства, подтверждающие их эффективность, и рекомендации по применению

Эффективность	Вмешательство	Рекомендации
Не подтверждена доказательствами	• Метод Домана – Делагато • Линзы Ирлена • Облегченная коммуникация • Психодинамическая психотерапия • Секретин • Противогрибковое лечение • Хелатирующая терапия • Иммунотерапия • Кранио-сакральная терапия • Терапия с участием животных	Не рекомендовано
Слабо подтверждена доказательствами	• Слуховая интеграция • Сенсорная интеграция • Экспрессивная психотерапия (арт-терапия, музыкотерапия) • Витаминные и пищевые добавки • Глютенная/казеиновая диета	Рекомендовано только в контролируемых научных исследованиях
	• Тренинги выработки социальных навыков • Средства альтернативной и дополнительной коммуникации • Программа лечения и обучения детей с аутизмом и другими нарушениями коммуникации • Когнитивно-поведенческая терапия • Применение СИОЗС у взрослых с РАС (при сопутствующем ОКР) • Применение стимуляторов у лиц с РАС (при сопутствующем РДВГ)	Рекомендовано
Подтверждена доказательствами	Поведенческие вмешательства Рисперидон (при сопутствующей выраженной раздражительности или проблемном поведении)	

Примечание. Адаптировано согласно Fuentes-Biggi и соавт. (2006).

Синдром помірної когнітивної недостатності — шлях до деменції

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

За ініціативою та підтримкою Міністерства охорони здоров'я України, Ужгородського національного університету, Української асоціації болю голови під патронатом Міжнародної асоціації головного болю і Міжнародної академії медичної освіти (ГО «МАМО») відбувся щорічний «Нейросимпозіум». Однією з актуальних тем, які обговорювалися в межах цього масштабного заходу, стала проблема когнітивних порушень. До вашої уваги представлено доповідь доцента кафедри неврології та нейрохірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова Геннадія Сергійовича Московка, присвячену даному питанню.

Когнітивні функції являють собою найбільш складні та дивовижні функції головного мозку (ГМ), за допомогою яких здійснюється процес раціонального пізнання світу і взаємодія з ним. Будучи дуже складно організованими, когнітивні функції водночас дуже вразливі при різних патологічних станах. Когнітивні порушення відзначаються як при первинних органічних ураженнях ГМ, так і при енцефалопатії, що розвивається вторинно при різних соматичних або ендокринних захворюваннях. Тому когнітивні розлади є міждисциплінарною проблемою, з якою регулярно стикаються не тільки неврологи і психіатри, але й терапевти, ендокринологи, кардіологи та лікарі інших спеціальностей.

Геннадій Сергійович традиційно розпочав із роз'яснення термінології. Отже, **деменція** — синдром, що характеризується набутих, часто прогресуючим зниженням інтелекту внаслідок органічного ураження ГМ, що призводить до порушення соціальної адаптації пацієнта. Це закономірно тягне за собою неможливість продовження трудової діяльності, обмеження самообслуговування та часто — втрату побутової незалежності. За статистикою, від 3 до 20% осіб віком після 65 років мають тяжкі когнітивні порушення у вигляді деменції. Поширеність легших когнітивних розладів серед літніх людей ще більша і сягає, за деякими даними, від 40 до 80%, залежно від віку. Сучасна тенденція до збільшення тривалості життя і, відповідно, числа літніх осіб у популяції робить проблему когнітивних

порушень вкрай актуальною для неврологів та лікарів інших спеціальностей. Поширеність деменції набирає обертів щороку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в Європі на 2004 р. кількість хворих на деменцію становила 7 млн, прогноз на 2050 р. — 16 млн. Щорічна смертність від неврологічних захворювань, за даними Американської академії неврології (AAN), становить 6,5 млн випадків, на частку інсульту припадає 4 млн, 80% від залишку помирають внаслідок хвороби Альцгеймера (ХА).

На думку доповідача, справедливо виокремити критерії **синдрому помірної когнітивної недостатності**. Першими помічають та висловлюють скарги на когнітивні проблеми оточуючі та родичі пацієнта, при цьому когнітивні можливості знижуються з кожним наступним роком. Когнітивні порушення мають бути офіційно задокументовані шляхом проведення тестування і не впливати на повсякденну активність.

На сьогодні розрізняють три варіанти синдрому помірної когнітивної недостатності:

- амнестична — найчастіше переходить у ХА;
- мультимодальна — коли поєднуються декілька варіантів, найчастіше це ХА та судинна деменція (може бути варіантом «нормального» старіння);
- мономодальна (без порушення пам'яті) — деменція неальцгеймерівського типу.

До факторів ризику помірних когнітивних порушень та деменції, вплив яких є незворотним для людини, відносять передусім генотип. Вважається, що ХА може передаватися у спадок із геном,

відповідальним за її розвиток. За деякими даними, ризик розвитку ХА у близьких родичів хворого значуще вищий, ніж у загальній популяції. Доведено, що чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. Досить важливим фактором є рівень освіти — брак знань, небажання здобувати нові навички та вміння підвищує ризик розвитку когнітивних розладів.

До частково модифікованих факторів ризику належать артеріальний тиск (систолічний артеріальний тиск >140 мм рт. ст.), загальний вміст холестерину (>6,5 ммоль/л), індекс маси тіла (>30 кг/м²), фізична активність.

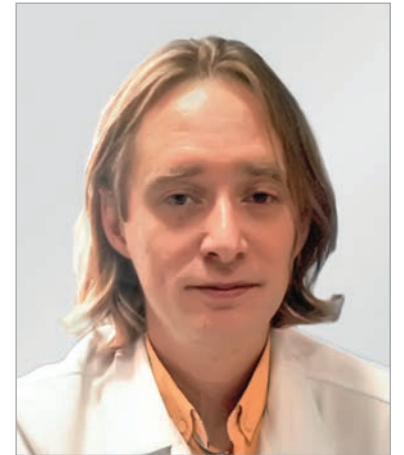
Безумовно, головна роль у діагностиці когнітивних порушень та деменції належить клініцистам. Мінімальне обстеження пацієнта з підозрою на когнітивні розлади має включати загальний соматичний огляд, збір анамнезу, оцінку неврологічного статусу, лабораторні обстеження (рівень вітаміну В₁₂, гормонів щитоподібної залози, глюкози), нейровізуалізацію, електроенцефалографію. Найважливішим критерієм діагностики деменції є наявність дезадаптації різного ступеня в повсякденному житті.

Геннадій Сергійович детально зупинився на нейровізуалізаційних обстеженнях. У процесі оцінки стану пацієнта зазвичай проводять візуалізацію ГМ за методом комп'ютерної (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) із метою діагностики деменції, виключення оборотних та вилікованих причин деменції. Оскільки клінічний підхід до діагностики деменції часто межує з виключенням специфічних нейродегенеративних захворювань, роль візуалізації ГМ стає помітнішою. Із розвитком лікування, націленого на специфічні молекулярні патології, приміром відкладання β-амілоїду в пацієнтів із ХА, т-протеїна при різних таупатіях, таких як кортикобазальний синдром і прогресуючий супрануклеарний параліч, протеїну TDP43 при TDP43-протеїнопатіях, як-то семантичний варіант лобно-скроневої деменції, для отримання точних етіологічних діагнозів необхідна візуалізація.

Більш того, оскільки нейродегенеративні захворювання пов'язані з розвитком патологічних змін задовго до появи функціонального порушення, нейровізуалізація відіграє потенційну роль у діагностиці ранньої, навіть передсимптомної стадії декомпресійних розладів. Для оцінки структурних, біохімічних і функціональних змін ГМ при нейродегенеративних захворюваннях пропонується безліч методів та режимів візуалізації.

Основні режими МРТ: T1 — зважене зображення у коронарній проекції, в якій доцільно оцінити рівень атрофії гіпокампальної ділянки та скроневої частки; T2-режим дозволяє деталізувати ділянки мікрокрововиливів і судинний компонент. Томограма пацієнта з деменцією характеризується ознаками церебральної атрофії різної тяжкості у вигляді розширення як шлуночкової системи, так і субарахноїдальних просторів. Виразеність загальної коркової атрофії має обмежене діагностичне значення, специфічнішим є переважання атрофічних змін у скронево-тім'яних відділах кори ГМ. Фізіологічними віковими змінами мозку, що співвідносяться з віком, є розширення третього шлуночка, збільшення лобних татім'яних і заглиблення в гіпокампальних борознах. Ступінь судинних змін ГМ оцінюють за шкалою Фазекаса. Перший ступінь — наявні точкові зміни білої речовини, другий — незначні зливні вогнища, третій — масивні зливні вогнища, завжди патологічні та означають поганий прогноз. Зміни білої речовини перивентрикулярно у вигляді смуг та «шапochок» — порушення епендимального шару, підвищення рівня позаклітинної рідини та помірна епендимальна гліома — є нормальним віковим феноменом і мають менше клінічне значення, ніж зміни у глибині мозкової тканини. Патологічними трансформаціями є формування лакун, як правило більш ніж 2 мм, що мають різко окреслені межі та специфічну локалізацію. Іншим патологічним процесом є множинні точкові зміни в базальних гангліях (інтенсивність як у спинномозковій рідині), які ще називають «ета крібле» (від франц. *etat* — стан, *crible* — решето).

Наступною за частотою поширення є лобно-скронева деменція (хвороба Піка), що характеризується порушенням поведінки (апатія/депресія, компульсивні розлади / розгалужування інстинктів, асоціальна поведінка). Серед когнітивних розладів досить характерними є мовні порушення (збіднення мови, стереотипія, ехололія, аутизм). До фізичних при хворобі Піка відносять раннє нетримання сечі/калу, ригідність, тремтіння, низький тиск. МРТ виявляє різко виражену атрофію лобних часток та скроневої ділянок при збереженні анатомічної цілісності інших структур та гіпокампа.



Г.С. Московко

Деменція з тільцями Леві — це прогресуючий нейродегенеративний розлад, що характеризується синуклеопатією і проявляється такими клінічними симптомами, як деменція, порушення когнітивних функцій, зорові галюцинації та паркінсонізм. При проведенні МРТ характерними ознаками є помірна загальна атрофія без специфічних предиспозицій, гіпокампальна атрофія незначна або взагалі немає, наявна помірна атрофія ніжок мозку й острівцевої частки, зміни білої речовини трохи перевищують вікову норму.

При прогресуючому супрануклеарному паралічі (синдром Стіла — Річардсона — Ольшевського) особливими симптомами є: перебіг із поступовим наростанням; початок після 40 років; симетрична, більше аксіальна, акінезія; ретроколіс; відсутність реакції на леводопу; рання дизартрія та дисфагія.

Досить часто діагностується мультисистемна атрофія — група захворювань, до яких належать синдром Шая — Дрейджера, стріатонігральна дегенерація, олівопонтocerebellарна атрофія. Критерії захворювання — це вегетативні порушення (ортостатична гіпотензія, нетримання сечі, імпотенція), синдром паркінсонізму (реакції на леводопу майже немає) та мозочкові симптоми (атаксія ходи, атаксія кінцівок та мозочкові порушення рухів очей).

Досліджено величезну кількість препаратів і схем лікування, однак успішних методів досить мало. На жаль, нині на фармацевтичному ринку доступна лише симптоматична терапія, спрямована на часткове відновлення нейротрансмітерного дисбалансу, викликаного захворюванням. Як засоби, що поліпшують когнітивні функції при деменції, використовують інгібітори центральної ацетилхолінестерази (АХЕ) і мемантин, а також антипсихотики і антидепресанти — для корекції поведінкових симптомів деменції. На даний час застосовується мемантину гідрохлориду є основним напрямом глутаматергічної терапії синдрому деменції. Ефективним та безпечним препаратом мемантину гідрохлориду є **Мембрал** по 10 мг (виробник АТ «Київський вітамінний завод»). Клінічно доведено його ефективність для поліпшення семантичної пам'яті при амнестичній формі синдрому помірної когнітивної недостатності.

У 1969 р. в державному науково-дослідному інституті професор В.М. Копелевич на основі пантотенової кислоти (вітамін В₉) створив молекулу, що активно проникає через гематоенцефалічний бар'єр та є вищим гомологом пантотенової кислоти (гопантенова кислота, ГПК) із фрагментом γ-аміномасляної кислоти (ГАМК). Нейромедіаторні ефекти ГПК характеризуються високою селективністю, доведено подібність до дофамінових рецепторів D₂. Через ГАМК-ергічні інтернейрони регулюється синтез ацетилхоліну. D₂-рецептори задіяні в регуляції когнітивної сфери, і вплив на них підвищує рівень дофаміну. На ринку України лікарським засобом із такими можливостями є препарат **Когнум** (гопантенова кислота) виробництва АТ «Київський вітамінний завод».

У міру того, як розуміння прогресування нейродегенеративних захворювань та їхнього лікування стають доступнішими, потреба у точнішій діагностиці, найімовірніше, приведе до розробки й використання функціональної технології, здатної виявляти молекулярні аномалії та ранні функціональні зміни. А терапія, своєю чергою, буде своєчасною, комплексною та патогенетично обґрунтованою.

Підготувала **Тетяна Антонюк**

Ноотроп, нейропротектор

Когнум
Ноотропний засіб
50 таблеток по 250 мг

Збереження пам'яті та інтелекту

МЕМБРАЛ
Мемантин
лікування деменції
30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

мемантина гідрохлорид

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Регістраційне посвідчення МОЗ України: Когнум - №04/13717/01/01 від 03.07.2014; Мембрал - №04/14982/01/01 від 16.03.2016.

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Сучасний менеджмент депресивних розладів із позиції доказової медицини

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

У вересні в Одесі відбулася міжнародна неврологічна конференція під назвою «Нейросимпозіум». Ця наукова зустріч була організована Міністерством охорони здоров'я України, Ужгородським національним університетом, Українською асоціацією болю голови під патронатом Міжнародної асоціації болю голови та Міжнародної асоціації медицини. Під одним дахом зібралися близько 700 неврологів, психіатрів, лікарів суміжних спеціальностей з усіх регіонів України, а також спеціалісти з Великої Британії, Франції, Нідерландів та Литви. До вашої уваги представлено огляд доповіді професора О.О. Хаустової, присвяченої сучасним підходам до ведення пацієнта з депресією.

Серед виступів багатьох спікерів хотілося би виділити доповідь доктора медичних наук, професора кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), лікаря-психіатра вищої категорії **О.О. Хаустової**. Вона розпочала свій виступ із цитати R. Guscott та P. Grof зі статті «The clinical meaning of refractory depression: A review for the clinician»: трагедія терапії полягає в тому, що депресію лікують недостатньо. Таку думку Олена Олександрівна підтвердила даними ВООЗ, що кількість людей із депресією та тривогою у 1990 р. становила 416 млн а в 2013 р. стрімко зросла до 615 млн.

У сучасному світі технологій та прогресу депресія, на жаль, часто постає супутником людини. Лікування потребує чимало часу; трапляються випадки, коли традиційні схеми не допомагають. За словами З. Каспера (26th European Congress of Psychiatry, EPA-2018), третина пацієнтів із великим депресивним розладом стають терапевтично резистентними. Традиційно першою лінією є монотерапія, яка включає застосування антидепресантів (АД) із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН), але третина пацієнтів не відповідає на лікування. У цих випадках необхідно комбінувати препарати з різних груп, а в разі невдачі – застосовувати електросудомну терапію або транскраніальну магнітну стимуляцію. Доповідач наголосила, що основним ускладненням депресії є самогубства. Згідно зі світовим рейтингом суїцидів, у країнах із низьким доходом уразливим щодо проявів самошкодження та автоагресії є вік від 20 до 25 років, а з високим – від 50 до 55 років. Для терапевтично резистентної депресії (ТРД) характерне поглиблення епізодів та скорочення періодів ремісії, тобто чим більше епізодів, тим вищий ризик виникнення резистентності.

Професор О.О. Хаустова наголосила на важливості встановлення довірчого терапевтичного альянсу, оскільки від самого початку лікар має попередити, що дія АД проявиться після четвертого тижня прийому, що необхідно набратися терпіння та почекати ефекту. Дуже часто пацієнти, не відчуваючи впливу медикаменту, припиняють

застосування або забувають приймати ліки. Щодо особливостей лікування ТРД доповідач наголосила, що для терапії АД характерний латентний період, і вона може тривати 6-8 тижнів до появи адекватної відповіді. Ефективність значно знижується, якщо ліки приймають із пропуском дози. Побічні ефекти мають тенденцію до зниження із плином часу, тож лікар повинен провести бесіду з пацієнтом про можливі короткочасні загострення тривоги або навіть агресії. Необхідне правильне титрування препаратів. Доцільно призначати АД з урахуванням соматичних захворювань. Поєднання деяких медикаментів із АД викликає послаблення або посилення фармакологічних властивостей самих ліків або АД, а в деяких випадках може відбуватися взаємодія з небезпечними наслідками. АД працюють по-різному в окремих пацієнтів, і варто підібрати потрібні препарати у правильній дозі, що часто вдається не з першого курсу терапії. Слід мати на увазі, що супутні соматичні та психічні захворювання можуть сприяти депресії, та їх треба лікувати одночасно. Депресія іноді передує вживанню психоактивних речовин або бути його наслідком; ці стани також потребують належного консультування та уваги. В деяких випадках діагностується ТРД, але стан хворого може бути зумовлений іншими причинами (органічне ураження головного мозку, терапія інтерферонами тощо). Тож необхідно бути пильними, якісно збирати анамнестичні дані, зробити лабораторні та інструментальні дослідження. Неправильно встановлений діагноз та хибне лікування можуть дуже нашкодити пацієнтові та мати прикриті наслідки. Наприклад, треба пам'ятати, що уніполярна та біполярна депресії лікуються по-різному (DSM-V, 2013; Sallie P.F., Silvershein D.L., 2015).

Кожен пацієнт має унікальну клінічну картину, власну історію; також треба з'ясувати, які симптоми не зникають під час ремісії, а які з'являються при декомпенсації. Професор О.О. Хаустова повідомила, що вагомими факторами ризику резистентної депресії є тривога, меланхолія, ізоляваність та соціальна фобія. За даними дослідження, у якому вивчали очікування від лікування пацієнтів із ТРД (M. Zimmerman et al., 2006), було виявлено, що найчастіше пацієнти з депресією прагнуть:

- жити як раніше – 77,3%;
- знову отримувати задоволення від життя та щоденних справ – 70,7%;
- контролювати свої емоції – 71,9%;
- взаємодіяти з людьми та соціально функціонувати – 74,3%;
- долати нормальні життєві стреси – 67,9%;
- бути активними та діяльними – 67,7%.

О.О. Хаустова ознайомила аудиторію з найвідомішими європейськими моделями визначення резистентності депресії, серед яких: форма історії лікування антидепресантами, модель Thase & Rush, ступенева модель Масачусетської лікарні, європейська ступенева модель, ступенева модель Модслі (MSM). Доповідач наголосила, що MSM є найдоцільнішою для використання у психіатричній практиці, її дієвість доведено у клінічних дослідженнях та рекомендовано Європейською психіатричною асоціацією (EPA). Характеристика MSM представлена в таблиці.

Було зазначено, що для кожного поточного епізоду вказані найважливіші фактори, пов'язані з резистентністю (тривалість епізоду, його тяжкість, кількість невдалих спроб лікування), але не враховані психосоціальні стресори, порушення функціонування, коморбідність тощо. Перш ніж перейти саме до лікування резистентних депресій, автор наголосила, що пацієнт вважається резистентним до терапії, якщо не було досягнуто прийняттого ефекту від використання двох препаратів різних класів у адекватних дозах при достатній тривалості лікування (European regulatory guidelines, 2001). Резистентна депресія не є вироком для хворого (Plant D. et al., 2014). Якщо монотерапія не дала ефекту, необхідно перейти від одного АД, що виявився неефективним, до інших всередині класу або до АД іншого класу: від СІЗЗС/СІЗЗСН до трициклічних антидепресантів (ТЦА) або інгібіторів моноаміноксидаз (іМАО), атипичних нейролептиків із антидепресивними властивостями. Також

ймовірно дотримання стратегії поєднання АД: ТЦА + іМАО, СІЗЗС + ТЦА, СІЗЗС + атипичний АД, СІЗЗС + бупірон тощо. Також доцільно додавати інший препарат, який не є АД, але може посилити антидепресивний ефект: наприклад, літій, гормони щитоподібної залози, психостимулятори, статеві гормони, атипичні антипсихотичні, протисудомні засоби (стабілізатори настрою). Електросудомна терапія, стимуляція блукаючого нерва, транскраніальна магнітна стимуляція також можуть бути доцільними для ТРД. На додаток, треба дотримуватися комплексного підходу, використовуючи різні форми психотерапії (інтерперсональна, психодинамічна, супортівна, когнітивно-поведінкова; тренінг соціальних навичок), стратегії управління ризиками, зміни способу життя, такі як фізичні вправи та активний відпочинок.

Під час своєї презентації професор охарактеризувала багато відомих АД, приділивши увагу препарату тразодон (Тритіко, виробник «Азіенде Кіміке Ріуніте Анжеліні Франческо», Італія; лікарська форма – таблетки). **Тритіко – мультимодальний модулятор серотонінової системи, ефективний при депресії будь-якої тяжкості** (Fagioli A. et al., 2012). Перевагами цього лікарського засобу є те, що він сприяє швидкому зменшенню ключових симптомів депресії, має потужний протитривожний ефект, відновлює якість і тривалість сну з першого дня прийому, а також поліпшує сексуальну функцію у чоловіків і жінок (Freska E., 2010). Було зазначено,

що препарат у дозі 50-150 мг чинить гіпно-седативний, 150-225 мг – протитривожний, 300 або 600 мг – антидепресивний ефект. Тритіко має подовжену дію з формуванням ефекту плато та мінімум побічних явищ. Наразі на українському фармринку наявний тразодон із контрольованим вивільненням на основі Contramid – Тритіко XR 300 мг. Професор О.О. Хаустова доповіла про результати контрольованого дослідження, в якому взяла участь 412 пацієнтів із великим депресивним розладом. У групах застосовували тразодон у дозі 150-375 мг або плацебо. Титрування дози відбувалося протягом двох тижнів, курс терапії тривав п'ять тижнів. Було продемонстровано високу ефективність і кращу переносимість Тритіко XR у підвищених дозах, необхідних для лікування пацієнтів із великим депресивним розладом (Sheehan D. et al., 2009).

Закінчуючи доповідь, автор наголосила, що найефективнішим виявляється той метод лікування (фармакотерапія, психотерапія, їхня комбінація), який пацієнт вважає кращим (Kocsis J.H. et al. 2009; Papacostas G.J., 2016). Результативність лікування залежить від сподівань на нього самого хворого, а також від довіри до лікаря, підтримки родини, друзів, колег та роботи соціальних організацій, які здійснюють психологічну реабілітацію.

Підготувала Ольга Мороз



Таблиця. Ступенева модель Модслі		
Параметр	Характеристика параметра	Бал
Тривалість епізоду	Гострий (≤12 міс)	1
	Підгострий (13-23 міс)	2
	Хронічний (>24 міс)	3
Тяжкість симптому (на момент первинної оцінки)	Субсиндромальний	1
	Синдромальний	1
	Легкого ступеня	2
	Помірного ступеня	3
	Тяжкого ступеня без психотичних симптомів	4
Недостатність лікування АД	Тяжкого ступеня із психотичними симптомами	5
	Рівень 1: 1-2 препарати	1
	Рівень 2: 3-4 препарати	2
	Рівень 3: 5-6 препаратів	3
	Рівень 4: 7-10 препаратів	4
Аугментація (стратегія поєднання)	Не застосовувалася	0
	Застосовувалася	1
Електросудомна терапія	Не застосовувалася	0
	Застосовувалася	1

ТРИТТИКО XR 300 мг

Тразодону гідрохлорид 300мг

мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ЛІКУВАННІ ДЕПРЕСІЇ²



- Потужний антидепресивний ефект³⁻⁵
- Швидка відповідь на терапію²⁻⁴
- Високий відсоток досягнення ремісії^{5,6}
- Баланс ефективності й безпеки²
- Швидке повернення до повноцінного життя⁶

Стисла характеристика лікарського засобу Тритіко. Тритіко є похідним триазолопіндину. Ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою й порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Тритіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів Тритіко не протипоказаний при глаукомі й розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Тритіко є антидепресантом із седативними властивостями, що може призводити до сонливості упродовж перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміке Ріуніте Анжеліні Франческо - А.К.Р.А.Ф. - С.п.А., Біа Венкіо Дел Пінокіо, 22 - 60100 Анкона (АН), Італія. Р.П. МОЗ України для Тритіко XR 300мг № 1275 UA/15577/01/02 від 24.11.2016. Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

1. Stahl S., University of California, San Diego, Debbi Ann Morrisette Neuroscience Education Institute «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-EBRATUM». Article in CNS spectrums. — December 2014.
2. Sheehan D.V., Cohn H.A., Gosselin E.A. et al. Extended release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study // Psychiatry (Edgmont). — 2009. — 6 — 20-33.
3. Kasper S., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P.A. comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of major patients with major depressive disorder // Current Medical Research and Opinion. — 2005. — V. 21. — P. 1139-1146.
4. Munizza C., Olivieri L., Di Loreto G. et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder // Current Medical Research and Opinion. — 2006. — V. 22. — P. 1703-1713.
5. Eusebio C. Ческий опыт лечения депрессии тразодон // МНЖ. — 2013. — № 7 (61). — С. 161-162.
6. Fagioli A. et al. Rediscovering Trazodone for the treatment of major depressive disorder // CNS Drugs. — 2012. — 26. — 1033-1049.

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



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

Школа психотерапевта: практика психокоррекции

Помогая другому в поисках истины, помни,
что она находится в глубине его, а не твоей души.

А. Подводный

Базовые начала

Стук в дверь.

— К вам можно, доктор?..

Перед вами — новый пациент.

Вопрос: с чего начать? Очевидно, имеет смысл бегло пробежаться по азам.

1. Показаниями для психокоррекции служат все функциональные нарушения в психике. Субъект представляется изломанной жизнью личностью с чрезмерными переживаниями и нерациональным поведением в социуме.

2. Смысл психокоррекции — вывести человека из состояния психологического кризиса с минимальной для него травмой. Объем и степень психологического вмешательства зависят не столько от глубины и важности проблемы, сколько от степени взаимопонимания и доверия между пациентом и врачом.

3. Целью психокоррекции является изменение миропонимания, мировоззрения и мироощущения клиента, что достаточно образно передано термином «сдвиг точки сборки» (К. Кастанеда). Иными словами, речь идет об изменении позиции субъекта в некой конкретной ситуации.

4. Задачи психокоррекции определяются значимостью поставленной цели; они могут быть весьма скромными, локальными, выливаясь порой в житейски мудрый совет, а иногда выстраиваются в сложную замысловатую цепочку, каждое звено которой достойно отдельного глубокого исследования. В общем случае, первоначальной задачей любой психокоррекции является установление доверительных отношений, формирование у пациента веры к психологу, как к Учителю, гуру, архетипу Родителя; без этого все начинания сводятся к нулю. В этой задаче можно выделить две составляющих: техническую (овладение и использование специальных поведенческих приемов) и «магическую»; последняя представляет собой сплав врожденных качеств психолога, ауры его прообработанного мастерства и изначальное соответствие личностей психолога и клиента друг другу. Рассмотрим техническую составляющую, над которой можно и нужно работать психотерапевту.

Работа психотерапевта над собой

Каждый психотерапевт — своеобразная личность с присущими ему достоинствами и недостатками, сильными и слабыми сторонами. Попытаемся нарисовать образ идеального психотерапевта, сильные черты которого неплохо бы перенять и самому. Вполне очевидно, он должен, прямо-таки обязан, светиться обаянием, но не сексуальным, а теплым, родительским. К нему подсознательно тянет, хочется прилечь, и сразу все забыть, прежде всего страхи и собственную ненужность, почувствовать себя ребенком в теплых объятиях любви и безопасности от угроз и отчужденности окружающего мира. Повезло, если от природы вы неуловимо теплый в общении, даже на расстоянии. Психотерапевт не лезет грубо, непрошеным гостем к вам в душу, просто говорит о каких-то знакомых вещах, а вам становится без всяких видимых причин хорошо и уютно. И вот на какое-то слово, интонацию, совершенно индифферентную мысль, вопрос — вы сами начинаете рассказ, и потом он льется и льется, как и слезы, и на душе становится легко и светло. И все это происходит как бы независимо от вас и совершенно неожиданно!

Конечно, возможен альтернативный образ психотерапевта — с абсолютной императивностью поведения, полной уверенностью в своих силах, подчинением пациента своей воле (например, властный гипнотизер). Каждой стратегии психотерапии подходит свой характер психолога; иными словами, каждый психолог подбирает и разрабатывает собственную линию поведения, создавая свой неповторимый рисунок психотерапии.

Напоследок, главное: помимо профессионализма психотерапевт должен быть внутренне предельно искренен и честен, иначе...ему попросту не поверят.

Организация психокоррекции

Современные психологи декларируют множественность подходов и многообразие психотерапевтических техник. Психокоррекцию проводят либо индивидуально (тет-а-тет), либо в группе. Нередко совмещают оба подхода, сдвигая

их во времени (этапная психокоррекция). Обе организационные формы имеют свои преимущества и недостатки. При внешних отличиях основаны они, тем не менее, на единых принципах.

Использование группового подхода, помимо экономических преимуществ, удобно с точки зрения самого развития процесса. Присутствие разных лиц «включает» каждого участника в некую новую для него социальную игру, где ему вынужденно отводится незнакомая, но нужная для него роль. В этом «действе» каждый обретает возможность посмотреть на модель своего поведения в исполнении других, на себя самого их глазами, наконец, приобщиться к чужому опыту. За счет разностороннего группового обсуждения и разнообразия личностных оценок повышается вероятность спонтанно-ситуативной психокоррекции. Еще один позитивный момент — параллельно снижается объем субъективного пристрастия руководителя-тренера, а он сам приобретает бесценный опыт наблюдения за психологией разных лиц в экспериментальных ситуациях.

Во всех формах групповой работы следует придерживаться заранее выработанных и согласованных стандартов (иначе — групповых норм). В частности, поощрять открытое выражение чувств, обязательность высказывания своего мнения, безоценочные суждения, активность, терпимость, принятие позиции, а не осуждение других. В сформированной группе каждый участник занимает свою нишу и играет свою роль (субличность, маску). В социальном аспекте выделяют альфа-позицию (неформальный лидер), бета-позицию (авторитетный эксперт, дистанцированный от группировок), гамма-позицию (конформист), омега-позицию (последний, «неудачник»). В случае длительной совместной работы в условиях социальной изоляции в группе нарастает напряжение. Нередко оно перерастает в открытый конфликт по силовому сценарию. Случается, что после этого участники «меняют» свои роли.

Групповые методы психокоррекции во многом основаны на творчестве самих клиентов. Они показаны в первую очередь лицам с нераскрытым творческим потенциалом (молодежи, испытывающей одиночество в личной жизни). Благодаря творческой активности участников роль психотерапевта в группе обычно сводится к умелому направлению «потока энергии» каждого. Его задача простая. Вначале следует четко сформулировать и довести до сознания участников принципы и обязательные положения работы. На первых психокоррекционных сессиях вырабатывается строгий регламент поведения. В дальнейшей работе всем предоставляется полная свобода действий, но лишь в рамках заданных правил. Сам психотерапевт активно использует технику «невмешательства» в процесс. Ведущий тезис — «разрешено все то, что не запрещено».

При любом групповом методе всегда ярко выделены, по меньшей мере, четыре этапа динамики групповых взаимоотношений. Первый (начальный, знакомства) сводится к освоению новой обстановки. Он проявляется интересом, поисковыми и защитными реакциями участников на незнакомую, но не угрожающую среду. На втором этапе налаживается работа и происходит первичное структурирование группы, объединенной идеалистически-утопической идеей «розового» будущего. Это касается и перспектив работы, и межличностных отношений. На третьем этапе начинает ощущаться напряженность во взаимоотношениях, обнаруживается деструктивность первоначальной идеи, происходят поиск и выявление «врага», обычно находится и «козел отпущения». Весь этот сложный и труднопрогнозируемый процесс рано или поздно выливается в открытый конфликт и сопротивление психотерапевту. Именно на данном этапе все наболевшие проблемы всплывают на поверхность и обнаруживают себя. Четвертый этап можно назвать разрядкой конфликта. Он дает каждому участнику неоценимый опыт.

Индивидуальный подход по сравнению с групповым подразумевает осознанное проникновение в более глубокие слои психики пациента. Здесь требуется и более высокопрофессиональная подготовка, и более серьезная работа психолога.



Д.В. Русланов

Алгоритм психотерапевтического процесса Первичная релаксация

Начальная задача при проведении любого варианта психокоррекции — создание неугрожающей реальности, обстановки, в которой пациент мог бы полноценно ощутить и осознать свою защищенность. С этим ощущением тесно связано умение релаксации (расслабления). Релаксация представляет универсальный ресурс, использование которого позволяет справиться со всеми ситуациями, где заложен элемент стресса.

На первом этапе обычно учатся свободно, по своему желанию, расслаблять напряженные мышцы. Одним из эффективных способов освоения техники психорегуляции является метод прогрессивной мышечной релаксации по Э. Джекобсону. В настоящее время она обычно используется как составная часть различных методик поведенческой психокоррекции. Суть — в последовательном чередовании напряжения и расслабления различных мышечных групп (конечностей, лица, спины, живота). Обращают внимание на разницу в этих ощущениях.

Для выработки навыка релаксации используется так называемый цикл напряжение — расслабление, включающий:

- фокусировку внимания на отдельной мышце или группе мышц;
- локальное напряжение указанных мышц в течение 5-7 секунд;
- снятие напряжения с отслеживанием ощущения снижения мышечного тонуса.

Упражнение «привязано» к циклу дыхания: напряжение осуществляется на вдохе-паузе, расслабление — на медленном выдохе-паузе.

Пример. Прижмите высоко поднятые плечи к шее, одновременно сделав вдох. Представьте, что этим движением вы собрали воедино все принятые за неделю решения. Пусть ваше воображение нарисует наиболее выразительный образ. Например, пусть решения станут глыбами камней. Вы поднимаете на своих плечах груз всех этих решений и делаете глубокий вдох. Затем сбрасываете этот груз вместе с мышечным напряжением, как сбрасываете тяжелый рюкзак, и одновременно делаете медленный выдох.

Достоинствами метода являются простота технических приемов, доступность ощущений и, как следствие, быстрая обучаемость. Уже первые упражнения дают почувствовать клиенту, что он способен к эффективному обучению тем приемам и навыкам, которые предлагает ему психотерапевт. Это вселяет уверенность и формирует хорошие перспективы. К месту вспомнить высказывание древних: «Даже маленькая победа над собой делает человека намного сильнее».

Запрос пациента и «подстройка» к нему

Чего хочет клиент? При выяснении проблемы одновременно решаются сразу две важные задачи: понимание проблемы пациента (туманный запрос) и «подстройка» психотерапевта к иной личности.

Начнем со второго элемента, технически более сложного, но менее главного. Уже с первых слов клиента важно понять его стиль общения и попытаться «подстроиться» к собеседнику в духе теории и техник нейролингвистического программирования (NLP). Следует до тонкостей отработать элемент активного слушания с использованием приема поддержки (подбадривания, поддакивания и т.п.). Возможно использование приема на опережение сообщения пациента (подчеркивание компетентности), если психолог уверен в правильности своих наблюдений. В любом случае, будут полезны (хотя и необязательны) элементы якорения (жест, слово, фраза, звук). Психологу необходимо также освоить эмпатию — эмоциональное видение мира глазами клиента и понимание его внутренних проблем. При этом он должен оставаться отстраненным от ситуации наблюдателем, внутренне беспристрастным.

Желательно как можно раньше определить возможную стратегию взаимоотношений с пациентом. Здесь могут пригодиться познания из «ненаучных» областей астрологии и нумерологии.

Начинающим психотерапевтам лучше овладевать ситуацией мягко, осторожно и ненавязчиво, беря на себя роль лидера, учителя, командира. Вариант тактики зависит как от личности психолога, так и от силы личности клиента на момент консультации. Важно помнить: в рамках своей проблемы любой индивид глубоко в душе чувствует себя беспомощным ребенком. Пациент ведет себя в соответствии с регрессивной моделью поведения. Ему в итоге нужно одно: чтобы кто-то взрослый (психолог) помог в беде.

В конце этой части беседы важно мягко подвести клиента к решению главной задачи: формулировке и осознанию его потребностей. В психологии принято говорить — к запросу. Под ним понимают осознание, что именно субъект хочет получить от работы психолога. Свое осознание пациент должен оформить в строгую, понятную для всех сторон формулировку. Уместно уточнить варианты пожеланий: изменить ситуацию, «выйти» из ситуации, адаптироваться к ситуации.

Иллюстрацией непродуманного пожелания может служить типичный диалог. Допустим, приходит человек и спрашивает: «Уходит мне с работы или оставаться?» Встречный вопрос психолога: «А Вы можете оставаться на работе?» — «Уже нет». — «А Вам есть куда уходить?» — «Еще нет». — «Так о чем Вы, собственно говоря, спрашиваете?». Молчание... В качестве помощи грамотный психолог может переформулировать запрос, направляя внимание на поиск новой ситуации: «Есть ли у Вас возможность изменить по-новому ситуацию на старой работе, сделать что-то экстраординарное, чтобы остаться?» или «Удастся ли Вам удерживаться на работе, пока Вы найдете новую?».

Стремление сформулировать запрос как можно четче понятно. Однако на практике сплошь и рядом сталкиваешься с несоответствием запроса истинной сути проблемы. Более того, обычно она представляет собой противоположность запроса. Например, пациент жалуется на недовольство супруги его поступками. Однако, как правило, придется в первую очередь меняться самому клиенту! Именно поэтому работа, построенная на стратегии формулировки запроса и решении узких задач, приводит к неоднократным повторным встречам и сеансам, в ходе которых пациент постепенно осознает свои истинные проблемы и меняет запрос (либо, напротив, ходит кругами, ни на йоту не приближаясь к Истине).

Рассматривая тему запроса, стоит вспомнить, что вся наша жизнь построена на обмене. Формула «ты мне — я тебе» была, есть и остается актуальной. Клиент может рассчитывать на получение реальной психологической помощи только в том случае, если осознает, какую он может оказать сам в совместной работе. Пациенту предстоит понять, что в проблемной ситуации (или вообще в жизни) зависит лично от него, и что он готов сделать. Часто высказываемое желание «я хочу, чтобы он (она) изменились» абсолютно неконструктивно, и надо найти слова, чтобы клиент услышал и понял это.

Смысл понятия запроса, равно как и сам процесс, чрезвычайно важны. Их невозможно переоценить, ибо только они определяют объем необходимой клиенту помощи. Психолог может (и должен!) видеть ситуацию гораздо глубже клиента, но не все, что знает, может советовать. Только то, на что ориентирован сам пациент, что он внутренне готов воспринять. Попытки нарушить этот принцип, как правило, ни к чему хорошему не приводят. Клиент все равно не поймет совета и не воспользуется им, а сам психолог за свое неприглашенное участие в его судьбе непременно приобретет какие-либо собственные неприятности, скорее всего, достаточно мелкие, обычно ускользающие от невнимательного взгляда. Как говорил Конфуций: «С теми, кто не спрашивает, что нужно делать, и мне делать нечего». Иными словами, клиент готов воспринять изначально лишь определенный объем информации. Да, в ходе консультации, в зависимости от степени взаимопонимания психолога и пациента, первоначальный запрос может быть изменен и объем информации расширен, но не беспредельно. Отсюда рекомендация практика: осваивайте решение проблемы поэтапно, не пытайтесь ускорить естественный ход событий, иначе рискуете вернуться туда, откуда начали, либо потерять клиента вовсе.

Жалобы клиента

В том, что пытается высказать клиент, уместно выделять два пласта. Верхний (поверхностный) — собственно жалоба или описание проблемы так, как он ее видит. Нижний (глубокий) представляет собой скрытую информацию. Скорее всего, это неосознаваемый субъектом, но видимый психологу подтекст, который указывает на истинную причину. Он всегда кроется в особенностях мировосприятия и миропонимания индивида. Крайне редко жалобы и их подтекст совпадают. Повторим еще раз: суть подтекста обычно находится на диаметрально противоположном конце оси проблемы. Например, субъект привык кричать на других, хотя сам — внутренний трус; жалобы на поведение ребенка, а причина кроется в неверном поведении самих родителей.

Внешние стороны проблемы могут быть описаны в рамках теории межличностных конфликтов, понятия фрустрации и т.п. Внутренняя же объясняется понятием интроекции, теорией психоанализа о защитных механизмах, внутриличностных конфликтов, неврозов и др.

Субъективная психодиагностика

В выявлении проблем психологу стоит ориентироваться на «стандартные» схемы исследования личности. Их много. Например, алгоритм BASIC, предложенный А. Лазарусом. Рекомендуется последовательно изучить поведение, эмоции, представления, когниции, взаимоотношения с другими, зависимость (медикаментозная и пр.). Можно заимствовать подход, принятый в астрологии. В нем оригинально выделены отдельные сферы личности. Наиболее важные из них:

- я;
- ты;
- семья, мать, родительский дом;
- карьера, работа, отец;
- заработок, заботы о пропитании хлебом насущным;
- дети;
- жизнь в жестких рамках, роль жертвы, вынужденное подчинение, добровольное смирение;
- творчество, изменения личности, резкие повороты жизненных коллизий.

Во всех случаях важно подробно исследовать любые аспекты мотивации. За внешне декларируемой формой следует распознать скрытую истинную потребность. Вероятнее всего, пациент о ней не знает, в лучшем случае, может только подозревать. Высказывание психологом предположения о скрытой мотивации вызывает, как правило, активную ответную реакцию отторжения со стороны клиента (защитный механизм сопротивления). Скорее всего, он, не раздумывая, начнет категорически отрицать высказанное психологом предположение.

Эффективная и быстрая психодиагностика предполагает:

1. Выявление сферы, формализацию и суть внешней ситуации.
2. Поиск истоков проблемы в подсознании. Нередко причина (скрытый внутренний комплекс) располагается в полярно противоположной сфере: например, «я — ты», «семья — работа», «дети — родители».
3. Раскрытие интроективных установок, питающих проблему, и связанных с ними персоналий: родителей или иных лиц, повлиявших на воспитание.

Уместно выделить узловые моменты (точки) психодиагностики:

- выявление главной проблемной сферы существования (жизни);
- поиск в эмоциональной сфере базовых и «производных» эмоций, таких как страх и его приложение агрессия, отсутствие любви, как следствие — ощущение собственной неполноценности и т.п.;
- выявление неверного стиля поведения, в том числе неверной (ущербной) мотивации.

В беседе с клиентом психотерапевт обязан ежесекундно помнить о стоящих перед ним задачах и постоянно следовать им. Он должен «вести» беседу по намеченному руслу. По сути, это управление, которому придуман свой термин «сопровождение». Однако за «внешними» технологиями важно не упустить внутреннюю суть психодиагностики и всего психотерапевтического процесса.

Терапевтическое сопровождение психокоррекции

Выходя за рамки темы, хочется поднять вопрос о целесообразности самого тесного сотрудничества с психиатрами с целью подготовки клиента для психотерапии путем премедикации. Полемика всегда полезна!

Опытные психотерапевты соглашались, что их контингент пациентов имеет спектр депрессий, тревог, навязчивых страхов и опасений, наконец, некоего очага возбуждения в виде четко очерченной проблемы. Ну чем не прямые показания для мягкой терапии? Опыт сотрудничества убедил меня в правильности назначения короткого (например, 10-дневного) пробного курса психотропных препаратов в низких дозировках. Показана комбинация мягкого антидепрессанта с анксиолитическим действием, легкого седативного и, порой (как ни удивительно), противоспазматического средства. Самим психотерапевтам такие назначения, не имея опыта, делать не следует, а вот знать об этом пути — надо. Важно принимать во внимание рамки своей компетенции и не навредить ни пациенту, ни себе.

Психокоррекционное воздействие

Имеет смысл разделить стратегии психокоррекции на «западный» и «восточный» стили. Западные модели психокоррекции предусматривают жесткую детализацию и выработку стандартного алгоритма. Восточный путь, напротив, отличается процессуальной ориентацией, когда важны не столько «внешние» признаки изменений, сколько внутренний процесс поиска смысла ситуации; при этом априори известно, что «правильный процесс» гарантирует нужный результат. Процессуальный подход автоматически предполагает недирективность работы, свободный поиск и творчество. В сравнительном плане он неизмеримо сложнее примитивно-простых «западных» методов, однако и степень духовного роста неизмеримо выше.

Плюсы западного подхода — скорость, напор, быстрый результат; минусы — суэта, мишура, временность видимого позитивного эффекта: увы, скоро «все вернется на круги своя».

Плюсы восточного подхода — терпимость, отстраненность, истинная коррекция; минусы — непонятность, жесткость вплоть до жестокости, неожиданность. Наиболее мудрый тонкий путь — клиент должен «догадаться» сам. По-восточному, он достигнет просветления.

В настоящее время большинство психотерапевтов в той или иной степени используют эклектические подходы, строго придерживаясь этических принципов честности, открытости, конфиденциальности. Однако какими бы методами ни пользовался психолог в своей психокоррекционной работе, в конечном итоге он сталкивается с необходимостью изменения мировосприятия и миропонимания клиента. Это значит, его первым шагом станет изменение вектора внимания на ситуацию, «сдвиг точки сборки» (К. Кастанеда). Только так можно будет пробить брешь в панцире «эго» и обеспечить тем самым последующую трансформацию личности, включая ее представления о себе. Красной нитью вопросов «что надо сделать?» и «как надо сделать?» должна быть соткана ткань психокоррекции. Важно стремиться к решению, а не заниматься бесплодным самоукоренением-мудрствованием: «Почему я так сделал(-ла)?».

Любую проблему следует предварительно четко структурировать, иными словами, разделить на составные части, в которых выделена отдельно личность, а отдельно — ее мотивы и поведение. Это очень важный момент — разотождествление личности и проблемы, как бы тесно она ни затрагивала личность. Смысл подобной операции — сдвиг мировосприятия, или точки сборки.

Например, в случае низкой самооценки субъект сам и знает, и понимает факт собственной нерешительности. Но относит это на счет сомнений, которые, как известно, присущи каждому человеку. Подсознательно они становятся первопричиной неуверенности. Попытка действовать «в лоб» и объяснить, что многие сомневаются гораздо реже, обычно приводит к неудаче. Типичный ответ клиента выглядит примерно так: «Ну и что, все равно ведь сомневаются, а больше или меньше — это зависит от обстоятельств и человека. Я другим быть не могу». Более разумным видится иной путь — разотождествления проблемы. Для этого следует предложить клиенту осознать существование двух разных вещей. Одно дело — сомнение в правильности выбора в условиях нехватки информации. Оно всегда обоснованно и разумно, а степень верности выбора будет зависеть от опыта и профессионализма самого человека (здесь уместно подчеркнуть его полную поддержку в данном аспекте). Другое дело — уверенность в себе и своих силах (здесь желательно изобразить недоумение таким сомнением и несогласие с этим, поскольку психотерапевт видит клиента уверенным в себе!). После таких слов пациент по-новому начинает видеть ситуацию. Он осознает свою неуверенность как первопричину сомнений. Так сделан первый важный шаг на пути психокоррекции.

Следует помнить и об особенностях менталитета. Некоторым культурам и слоям населения присуще отличие: люди думают одно, говорят другое, а делают третье. Если учесть, что корни проблем уходят в подсознание и, образно выражаясь, прорастают на противоположном от проблемы полюсе, то задачу, лежащую перед психологом, иначе как архисложной не назовешь. Ему придется продираться сквозь сверхзапутанные дебри.

Какие рычаги воздействия на клиента есть у психолога? Казалось бы, только желание самого индивида. На самом деле, его-то в большинстве случаев и нет! Есть желание изменить обстоятельства и других, но не себя. Чтобы изменить обстоятельства, следует измениться, прежде всего, самому человеку, а он это в глубине души отрицает.

Реальность ситуации состоит в том, что субъект противится реальности себя, и в качестве оборонительного войска выступает его Эго. Ведь принять правду о себе — значит, разрушить свое Эго, что ведет к уничтожению самооценки, депрессии. На это мало кто идет, и мало кто справляется с такой задачей, большинство чаще отвергают. Сентенция, знакомая опытному психотерапевту: каждый может изменить свою жизнь сам, но между человеком и действием лежит темная пропасть подсознательного страха, духовной апатии, отсутствия весомого стимула для решительного поступка, а еще — неосознанное неверие.

Таким образом, психолог должен «слепить» для клиента цель и заставить ее принять. Это — в лучшем случае. В обычном усредненном варианте психолог становится для индивида «приемником» его рассказов, утешителем, «подушкой для слез». В принципе, западный психоанализ во многом в этом и состоит, поскольку, по официальным утверждениям, эффективный психоанализ должен длиться не менее трех лет. Что тут сказать? Наверное, уместно вспомнить притчу о Ходже Насредине, его показательном обучении своего ишака чтению Корана на деньги эмира: не стоит бояться расплаты за результат — за 20 лет умрет либо ишак, либо эмир, либо он сам, а там — поди разбери, кто был прав.

Искусство психокоррекции — это точечное воздействие, мягко адресованное к сознанию, минуя барьеры Эго. Иными словами, сам процесс (в отличие от результата!) подчас совершенно незаметен для субъекта.

Продолжение читайте в следующем номере.

Поведенческая и когнитивно-поведенческая терапия при лечении алкогольной зависимости

В настоящей публикации представлен обзор литературы по имеющимся методам поведенческой и когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) алкогольной зависимости (АЗ). Были проанализированы электронные базы данных: Current Contents, ETOH, Medline, PsycInfo, PubMed с 1966 г. В обзор включены исследования по эффективности, анализу различных методов поведенческой терапии и КПТ, а также их сравнение с другими видами вмешательств при АЗ. Рассмотрены различные патогенетические механизмы данных методов, показана их эффективность в зависимости от индивидуальных клинических характеристик заболевания и особенностей его формирования. Кроме того, проведен анализ показаний, ограничений при использовании методов краткосрочной терапии, а также рассмотрены вопросы рентабельности и экономической эффективности их применения.

За последние полвека теория поведения была расширена от поведенческой до когнитивно-поведенческой сферы и адаптирована для терапии широкого спектра проблем человека. Применительно к АЗ, она обеспечивала теоретическую основу для понимания этиологии патологического употребления, а также концептуальную основу для разработки клинических методов лечения данного расстройства. Основное положение теории поведения состоит в том, что патологическое употребление в значительной степени является приобретенным поведением, и что процессы научения, участвующие в его формировании, можно использовать для его изменения [45]. С этой точки зрения, лечение включает оценку поведения и функциональный анализ, чтобы идентифицировать специфический контекст употребления алкоголя определенным человеком, выбор эффективного вмешательства, а также возможность обучения новым моделям поведения в реальных условиях, позволяющим предотвратить срывы.

«Поведенческие» подходы охватывают в основном внешние предпосылки и последствия, которые влияют на поведение, без учета промежуточного когнитивного статуса или других индивидуальных факторов. «Когнитивно-поведенческий» подход включает когнитивные процессы и эмоциональные факторы, которые могут повлиять на поведение, что в последующем позволит применять поведенческие методы для его изменения [23].

Цель этого обзора литературы состоит в том, чтобы рассмотреть изданные исследования и сделать выводы об эффектах методов поведенческой терапии и КПТ при алкогольных проблемах для последующего обоснования их эффективного применения в клинической наркологии.

Для идентификации соответствующих исследований использовалась комбинация ключевых слов: «алкогольная зависимость», «употребление алкоголя с вредными последствиями», «злоупотребление алкоголем», «алкоголь», «хронический алкоголизм», «алкогольная интоксикация», «лечение», «психотерапия», «реабилитация», «профилактика», «ремиссия», «алкогольные проблемы», «поведенческая терапия», «когнитивно-поведенческая терапия».

В 2012 и 2015 гг. произведен поиск в электронных базах данных: Current Contents, ETOH, Medline, PsycInfo, PubMed с 1966 г.

Были рассмотрены доступные исследования в данной области, которые включали не только зависимых от алкоголя, но и лиц со злоупотреблением. В обзор вошли исследования по методам поведенческой терапии и КПТ. Также были рассмотрены результаты метаанализов, обзоров литературы и диссертаций. Самыми важными критериями по результатам исследований были изменения в потреблении алкоголя и связанных с алкоголем проблем, продолжительность ремиссии. Субъекты в большинстве исследований были представителями из общей популяции, но некоторые также включали пациентов из учреждений здравоохранения, больниц или амбулаторных клиник.

Наиболее актуальными методами поведенческой терапии являются: внешние воздействия, управление непредвиденными ситуациями, поддерживающие сообщества, тренинг копинг-навыков, профилактика рецидивов, поведенческая семейная терапия и соответствие пациента лечению.

Одна из поведенческих моделей АЗ основывается на принципе ассоциативного обучения и павловской (рефлекторной) модели, в которой условные раздражители непосредственно вызывают желание употребить алкоголь, а при повторных воздействиях способны формировать условные рефлексы, которые могут спровоцировать

дальнейшее систематическое употребление [37, 44].

В данном контексте исследователи изучали взаимосвязь воздействия поведенческих, физиологических, когнитивных реакций на употребление алкоголя и клиническую эффективность коррекции этих воздействий в рамках процедуры лечения.

В ряде исследований, связанных с АЗ, внешние воздействия не определены как мощные активаторы для условных рефлексов [5].

Факторами, которые могут повлиять на чувствительность клиентов к воздействию внешних факторов в отношении употребления алкоголя, являются внушение и реакция на реплики об алкоголе [5, 11]. Laberg считает, что наиболее успешный способ, чтобы вызвать тягу в экспериментальных условиях, — информирование участников о разрешении употреблять алкоголь [25].

Однако наблюдение Drummond и соавт. показало, что ни одно из опубликованных исследований, проведенное при участии людей, не продемонстрировало, что вызываемый вербальным воздействием ответ является причинным фактором срыва [13].

Что касается лечебных мероприятий, включающих методику внушений, есть несколько исследований, в которых оценивают результаты употребления. Drummond и Glautier [13] обнаружили, что воздействие внушений было более эффективно, чем обучение релаксации не в предотвращении рецидивов, а в снижении частоты и увеличении времени ремиссий. Monti и др. выявили, что воздействие внушений, дополненное обучением копинг-навыкам, не отличалось от исходов стандартного лечения в последующие 3 месяца, но после 3 месяцев, субъекты подвергавшиеся внушениям, сохраняли успехи, в то время как в группе сравнения результаты ухудшились [10].

Monti и др. отнесли результаты преимущества эффекта в группе, подвергавшейся внушениям, за счет обучения копинг-навыкам, а не воздействия вербальных внушений, что было поддержано в последующих исследованиях с использованием аналогичных мероприятий [10, 11]. Таким образом, несколько испытаний показали, что по результатам лечения посредством метода внушений с сопутствующим обучением копинг-навыкам либо без них, снижается тяжесть употребления, но нет влияния на предотвращение рецидивов. В исследовании, сосредоточенном на выработке умеренного употребления спиртного, сравнивали использование метода внушения (для снижения доз алкоголя) и КПТ [9]. Было обнаружено, что при подверженности методам внушения эффективность на протяжении 6 месяцев была более существенной по снижению частоты и количества употребляемого алкоголя. Результаты этих исследований указывают на возможное применение методов внушения как процедуры лечения.

Ограничением воздействия внушения являются трудности в угашении определенных условных рефлексов, которые можно частично объяснить терапевтической резистентностью при лечении аддиктивного поведения [39]. Есть проблемы, осложняющие клиническое применение условно-рефлекторной модели. К ним относятся: спонтанное восстановление (тенденция возобновления условных реакций, которые были когда-то угашены, но появляются позже, когда возникают актуальные стимулы); генерализация (расширение спектра стимулов в отличие от тех, которые ранее актуализировали употребление и погашены в настоящее время); быстрое возвращение условных рефлексов после употребленной дозы алкоголя [13].

Исследование вербальных воздействий было несколько несостоятельным из-за отсутствия достоверной информации о начальной реактивности и последующего отношения к алкогольному поведению. Возможно, переменные, влияющие на реактивность, более разнообразны и сложны в отношении поведения человека, чем при проведении экспериментальных исследований, на которых базируется теория оперантного обусловливания.

Тем не менее, результаты метаанализов по исследованию лечения методами внушения являются достаточно перспективными для того, чтобы дальнейшие клинические испытания оказались более оправданными. Они должны включать изучение факторов, которые могут увеличить или смягчить реактивность, такие как способность восприятия вербальных внушений, особенности когнитивного статуса и личностного потенциала.

Наблюдения отношений между влечением к алкоголю и негативным влиянием внешних факторов при клинических исследованиях указывают на возможность выявления дополнительных факторов, которые могут воздействовать на реактивность [27].

Управление непредвиденными ситуациями. Употребление психоактивных веществ (ПАВ) является одной из форм оперантно обусловленного поведения, поддерживающегося эффектами действия самого вещества и социальными последствиями.

Лечение АЗ включает в себя устранение или ослабление естественных факторов подкрепления употребления алкоголя, а также предоставление подкрепления для воздержания с помощью материальных ресурсов [21]. Была волна исследований таких подходов терапии алкоголизма в литературе 1970-х гг. [26, 32]. При рассмотрении наркологических проблем подход управления в непредвиденных ситуациях был более эффективен по сравнению с методами лечения, направленными на снижение употребления ПАВ и удержание клиентов в лечебных программах [21].

Процедуры управления в непредвиденных ситуациях были также использованы для усиления посещаемости лечебных учреждений [15] и соблюдения приема медикаментов [38].

В исследовании Petry и др. показано, что когда ситуационное управление добавили к стандартному лечению, улучшилась посещаемость врачей, сократилась длительность рецидивов и снизилось использование других ПАВ, которые не были объектом ситуационного вмешательства [18].

Поддерживающие сообщества не придерживаются так близко методологии системы оперантного обусловливания, а используют вместо этого достаточно эклектичный набор мер, который включает в себя адаптированные навыки социального научения, поведенческой семейной терапии, совладающего поведения, обучение управлению стрессом, социального консультирования, а также применение дисульфирама [31]. Несмотря на перспективные ранние сообщения [6], был длительный период, когда подход поддерживающих сообществ клинически широко не использовался, и не было практически ни одного исследования, кроме работы Azrin [6].

Smith и др. сообщили об исследованиях бездомных алкоголиков, у которых подход поддерживающих сообществ показал преимущество перед стандартным лечением, хотя употребление алкоголя постепенно увеличивалось в течение последующего периода [48]. Когорта участников поддерживающих сообществ пила запоями, принуждая авторов произвести поиск новых вариантов лечения как альтернативу этому подходу, которая была бы успешной. Budney и др. объединили два оперантно-ориентированных метода, поддерживающие сообщества и управление в непредвиденных ситуациях, что показало свою эффективность при кокаиновой зависимости [8].

Существует немного исследований подхода поддерживающих сообществ с позиций доказательной медицины. В основном это сообщения в оригинальных докладах и нескольких метаанализах (на основе ранних работ), что не позволяет с уверенностью говорить о достаточной эффективности применения данного подхода и ставить

несколько вопросов о том, какие его элементы имеют решающее значение, какие средства необходимы для сохранения положительного эффекта после завершения терапии, как оценить эффективность при лечении АЗ.

Обучение копинг-навыкам. Принятая в фокус внимания несколько иная, чем поведенческий подход, когнитивно-поведенческая теория рассматривает зависимость от алкоголя как неадекватный способ справиться с проблемами или потребностями. С этой точки зрения, АЗ развивается в результате влияния подкрепляющих эффектов алкоголя, ожиданий относительно его последствий или имитационных моделей для подражания [10].

Лечение ориентируется на навыки, необходимые для изменения или адекватного реагирования на предикторы употребления или последствия, которые могут включать когниции и эмоции [32]. Дефицит копинг-навыков считают основным фактором риска употребления алкоголя, который, вероятно, продолжится при отсутствии адекватных копинг-навыков [33].

Таким образом, обратиться к обучению копинг-навыкам необходимо для преодоления их дефицита, устранения факторов, которые могут препятствовать преодолению срыва и, при необходимости, обеспечения их адекватного применения на практике.

Среди различных методов лечения обучение копинг-навыкам было наиболее широко изученным. Три мета-анализа определили его как первый [42] или второй [17] среди методов терапии АЗ с доказательной эффективностью. Тем не менее, по сравнению с другими методами лечения в исследованиях с использованием рандомизации обучение копинг-навыкам часто не дает лучших результатов с точки зрения основных эффектов [43].

В обзоре по оценке эффективности КПТ, сосредоточенной главным образом на обучении копинг-навыкам Morgenstern и др. отметили, что, несмотря на сильные теоретические основы и впечатляющие данные по эффективности, никакие доказательства полностью не подтверждают его гипотетических механизмов действия [34]. Для обеспечения доказательной эффективности копинг-навыков необходимо продемонстрировать, что ориентированное на приобретение копинг-навыков лечение: уменьшает симптомы лучше, чем терапия сравнения; оказывает большее влияние на копинг-навыки; результаты употребления меняются совместно с изменениями копинг-навыков; включение копинг-навыков в качестве ковариаты в статистический анализ снижает эффект лечения по употреблению. Morgenstern и др. обнаружили, что в большинстве исследований не удалось показать, что совладающее поведение было посредником при КПТ или ковариантой результата лечения [34]. Есть немного исследований, демонстрирующих высокую эффективность применения коррекции совладающего поведения по сравнению с лечением сравнения, и изменение в копинг-навыках было связано с исходом употребления, а результаты терапии не коррелировали со сменой копинг-навыков.

Longabaugh и др. [33] рекомендовали, что в будущих исследованиях обучения копинг-навыкам необходимо использовать функциональный анализ для каждого участника и критерии мастерства, чтобы обеспечить адекватность их обучения.

Несколько отличительным вариантом обучения копинг-навыкам является профилактика рецидивов (ПР). Этот подход сочетает ряд элементов лечения, многие из которых связаны с обучением навыкам. Подобно результатам Longabaugh и др. [33], в обзоре по исследованию использования ПР Carroll [12] обнаружил, что она была эффективной по сравнению с отсутствием терапии. Однако ПР не была лучше, чем другие альтернативные методы лечения. В метаанализе исследований ПР установлено, что лечение данным методом имело большее влияние на психосоциальное функционирование, чем на употребление ПАВ, что составляет лишь небольшую долю в определении последствий употребления ПАВ [14]. Carroll и др. [12] обнаружили, что ПР является эффективным методом для поддержания эффекта терапии и снижения тяжести рецидивов, но преимущества ослабевают при увеличении интервалов после лечения. ПР предполагает использование обучения копинг-навыкам как дополнительной стратегии для повышения эффективности терапии.

Семейная поведенческая терапия (СПТ). Включение супруга/партнера клиента в лечение помогает выявить проблемы в отношениях, которые вызывают или усиливают употребление ПАВ, а также позволяет предоставить соответствующую поддержку на этапах реабилитации [30].

Поведенческий подход при лечении АЗ в парах позволяет выявить суть конфликтов, которые вызывают употребление, улучшить коммуникации в напряженных отношениях и поддерживать условия для воздержания [30].

СПТ показана, когда имеется связь с насилием в семье [35]. Fals-Stewart и др. обнаружили, что СПТ была более эффективной и экономически целесообразной, чем индивидуальная терапия для снижения употребления ПАВ, поддержания ремиссии и уменьшения правовых, семейных, социальных проблем [16].

Существует вариант СПТ при одностороннем взаимодействии с супругом пьющего, который применяют для его мотивирования обратиться за лечением. Данная методология также может быть использована с вовлечением значимых других, желающих помочь алкоголику. Значимые другие участвуют в программе, включающей: мотивационное интервьюирование, обучение управлению в непредвиденных случаях и ситуациях риска, навыкам коммуникации, а также для обеспечения воздержания, определение видов деятельности, которые будут конкурировать с употреблением, подготовка начала лечения и выявление поддерживающих мероприятий за пределами отношений. Miller и др. [33] сравнили СПТ с группами Ал-Анон и программами конфронтационных вмешательств Johnson и выявили, что СПТ была более эффективной для вовлечения немотивированных пьющих в лечебные программы. Miller и др. обнаружили у пьющих снижение депрессии, тревожности, гнева и соматических симптомов при обеспечении поддержки со стороны значимых других [33].

O'Farrell's в обзоре литературы показал, что СПТ при алкогольных проблемах является эффективной и превосходит индивидуально ориентированные методы лечения [35]. Однако, по его мнению, СПТ не стала популярной, несмотря на эмпирическую поддержку, и «используется редко, если вообще используется». McCrady и др. отмечают, что лечебный подход с участием физических лиц является сложным, так как они могут иметь свою собственную психопатологию, и их взаимодействия могут быть дезорганизованными и разрушительными [30]. O'Farrell's рекомендует СПТ для влияния на детей в алкогольных семьях, в качестве средства содействия для долгосрочного восстановления и для семей, в которых жена идентифицирована с пациентом и имеет коморбидную патологию [35].

Учитывая сообщения о незначительных преимуществах в отношении долгосрочных эффектов, особенно в более тяжелых случаях [35], рекомендуют добавить ПР в течение года после СПТ. Это в основном касается случаев, когда алкогольные и семейные проблемы были более тяжелыми изначально. Однако McCrady и др. обнаружили, что добавление ПР к СПТ привело к более коротким периодам ремиссии, хотя продолжительность срывов была короче [30].

Miller и др. отметили, что результаты эффективности поддерживающих сообществ и семейного тренинга не опубликованы, а значимые другие используют интуитивные собственные навыки или опыт других [33]. Иные семейные подходы для привлечения алкоголиков к терапии основаны на методах программ Джонсона, которые менее конфронтативны и предназначены для амбулаторного лечения [41]. Однако они нуждаются в проверке эффективности.

Соответствие пациент-лечение. Соответствие пациент-лечение в литературе определяет некоторые характеристики клиента, которые указывают на повышенный риск неудачи лечения, а также на то, что может извлечь выгоду из КПТ. В соответствующих исследованиях, которые включали КПТ, обнаружили, что клиенты с большей социопатией и психопатологией были абстинентами и имели меньше проблем, связанных с алкоголем, после группового лечения [5, 43]. Клиенты, которые были относительно свободны от этих характеристик, жили лучше после интерактивной терапии. Longabaugh и др. выявили, что клиенты с антисоциальными характеристиками показали лучшие результаты лечения после индивидуально-ориентированной КПТ по сравнению коллективной [28].

Выводы из других исследований определили дополнительные характеристики клиентов, которые могут получить выгоду от КПТ [1]. Например: лица, с внешним locusом контроля, скорее всего, будут иметь преимущества от консультирования по поводу копинг-навыков; клиенты с существенной мотивацией на употребление, высокой тревожностью и более низким уровнем образования могут получить выгоду от обучения навыкам

коммуникации; клиенты, способные определить конкретные ситуации высокого риска, имеют лучшие результаты лечения при применении ПР; одинокие мужчины могут извлечь выгоду от подхода вовлечения в поддерживающие сообщества.

Когнитивно-поведенческие вмешательства. За последние 25 лет были разработаны и проверены многочисленные когнитивно-поведенческие вмешательства для лечения алкогольной зависимости [53]. Они отличались по продолжительности, модальности (групповые, индивидуальные, парные), содержанию (например, узкого или широкого спектра), условиям лечения (например, стационарное, амбулаторное), а также имело ли место обучение копинг-навыкам в комбинации с другими терапевтическими методами (например, семейная терапия, фармакологическое лечение). Несмотря на различия, КПТ при АЗ состоит из двух основных элементов. Во-первых, КПТ основана на принципах социально-когнитивной теории [7]. Применительно к АЗ [3, 29] эти принципы постулируют центральную роль когнитивного и поведенческого копинга. Дефицит в способности справиться с жизненными проблемами вообще и алкогольными проблемами в частности, чтобы сдержать чрезмерное употребление алкоголя, приводит к возобновлению пьянства после абортных попыток воздержания. Во-вторых, все виды КПТ используют форму обучения копинг-навыкам для преодоления когнитивного и поведенческого дефицита. КПТ применяет стандартный набор методов, обучающих копинг-стратегиям, которые учитывают идентификацию и специфичность ситуаций, когда встречается несоответствие копинга, а также обучение, моделирование, ролевые игры и поведенческие репетиции.

Эти методы на основе оценки предназначены не только для того, чтобы повысить уровень когнитивного и поведенческого копинга, но и для облегчения восприятия внешних воздействий и улучшения адаптации в стрессовых ситуациях.

Эффективность КПТ вмешательств при АЗ была продемонстрирована несколько раз в РКИ, особенно по влиянию на снижение употребления. Кроме того, всесторонние обзоры лечения алкогольных проблем оценивают программы КПТ как высокоэффективные при терапии АЗ [17, 42, 46, 53].

Сильная теоретическая база, впечатляющие данные по эффективности и слабые доказательства альтернативных методов лечения привели к господствованию КПТ в качестве доминирующей парадигмы при лечении АЗ в рамках научного сообщества. Например, обучение копинг-навыкам стало стандартом, с которым в настоящее время сравниваются другие методы лечения АЗ, и оно представляется либо в качестве основного метода, либо как отдельного компонента (например, поведенческая семейная терапия) при комплексных интервенционных вмешательствах почти во всех клинических исследованиях лиц с АЗ. Подобные вмешательства, основанные на принципах КПТ, при лечении АЗ были разработаны и испытаны и для других зависимостей, например, зависимости от наркотиков [7], никотина [50] и азартных игр [51]. Опросы показывают, что профессионалы в области зависимостей с теоретических позиций считают методы КПТ весьма эффективными [44]. Руководства по лечению КПТ, разработанные и предназначенные для практического использования [43, 49], были проверены на эффективность в нескольких исследованиях [36, 49]. Даже конкурирующие подходы, такие как 12 шагов и психодинамическая терапия, признают ценность КПТ и предлагают методы, инкорпорирующие КПТ в свои модели лечения [19, 24].

Хотя в ряде обзоров рассмотрены доказательства эффективности КПТ для АЗ [7, 10, 14, 17, 53], в них не представлено данных, подтверждающих вероятные механизмы действия, через которые работает КПТ. Доказательства эффективности не демонстрируют, что лечение работает, как предполагают, ведь возможны разные механизмы действия. Исследователи в целом согласны, что валидизация подхода к терапии должна включать данные по эффективности, а также то, что эффекты вмешательства прогнозируемы [22]. Демонстрация того, что лечение эффективно, без понимания того, как оно работает, подрывает критерий доказательности научных исследований [20]. Специфично, если существенные элементы вмешательства не были идентифицированы, то это не может быть воспроизведено окончательно. Кроме того, идентификацию механизмов действия считают важной

Початок на стор. 42

в отношении улучшения эффективности. В то время как КПТ оценивается как один из двух методов лечения, имеющих наибольшее доказательство эффективности, она по-прежнему ограничено эффективна при лечении АЗ [53]. Если активные компоненты можно было бы идентифицировать, то вмешательство — модифицировать для повышения его эффективности. Альтернативно, эффективность могла бы быть улучшена взаимодействием пациент-лечение или комбинированием терапии с другими активными компонентами [4].

КПТ для лечения АЗ ясно формулирует теорию, как вмешательства обеспечивают сокращение употребления алкоголя. Ключевыми факторами, связанными с вероятными эффектами, являются повышение самоэффективности, приобретение и использование когнитивных и поведенческих копинг-навыков, чтобы справляться с напряженными и/или связанными с алкоголем ситуациями.

КПТ определенно является одним из методов лечения, классифицируемых как метод с широким спектром, который делает основной акцент не на потреблении алкоголя самого по себе, а на областях жизни, функционально связанных с употреблением алкоголя и рецидивами. Основным предположением является то, что алкогольные проблемы возникают или продолжаются, потому что у человека не хватает важных копинг-навыков для обеспечения трезвой жизни. Поэтому методы лечения с широким спектром действия стремятся научить проблемно пьющих копинг-навыкам [53].

Для того чтобы оценить эффективность метода КПТ, необходимо сравнить ее с альтернативными методами лечения. Были идентифицированы 10 исследований, которые протестировали гипотезу о механизмах действия КПТ. В большинстве мультицентровых исследований проверены критерии копинга и связанные с употреблением алкоголя изменения. В целом ни в одном из них не получено сообщений о положительных результатах. Только в исследовании Hawkins и др. была засвидетельствована поддержка предполагаемых механизмов действия КПТ [47].

На основании доказательств можно прийти к выводу, что научно еще не установлено, почему КПТ является эффективным средством для лечения АЗ. Несостоятельной оказалась гипотеза, что КПТ работает посредством воздействия на копинг-стратегии.

В проекте MATCH [40] проверено более 20 гипотез с вовлечением более чем 1700 участников, рандомизированных на три группы в зависимости от проводимых мероприятий: лечение КПТ, программа 12 шагов и тренинг повышения мотивации (ТПМ). Лишь немногие из гипотез проекта MATCH были подтверждены. Так, подтверждена гипотеза, что клиенты с более тяжелыми симптомами АЗ дифференцированно извлекают выгоду из КПТ; программа 12 шагов имеет эффект лишь при незначительной тяжести АЗ [40]; на клиентов с высоким содержанием гнева наибольшее положительное влияние оказывает ТПМ [40]. Результаты других исследований сравнения программы 12 шагов и КПТ показали их одинаковую эффективность [36], а Longabaugh и др. [28] обнаружили, что КПТ не превосходила других надежных методов лечения.

Причиной провала проекта MATCH является повторение выводов предыдущих исследований и общее отсутствие согласованности, но соответствующая концепция заслуживает дальнейшего рассмотрения.

Таким образом, результаты одного научного исследования могут быть применимы к связанным с ними подходам, которые разделяют те же самые элементы, и, возможно, приведут к консолидации проверенных, ассоциированных с ними компонентов и подходов, в одном пакете лечения.

Обнаружено, что автономное применение КПТ не превосходило результатов альтернативных методов лечения, но эффективность КПТ увеличивалась, если она была добавлена к другим видам терапии. Чем сильнее альтернатива, которая сравнивалась с КПТ, тем меньше была вероятность, что КПТ эффективна. Это лучше, чем если лечения нет совсем, что не позволяет говорить об отсутствии эффективности, но, с другой стороны, КПТ не была более эффективной, чем другие надежные методы лечения [28].

Основываясь на этих выводах, Longabaugh и др. [28] рекомендуют включить компоненты КПТ в подход более «широкого спектра», который включает такие мероприятия, как повышение мотивации, улучшение

коммуникативности и поведенческую супружескую терапию. Тем не менее, ни одна из этих мер не была оценена в соответствии с критериями, которые Longabaugh и др. применяли в КПТ, поэтому они не могли предположить, что это обязательно повысит эффективность КПТ.

Многие из методов, используемых в КПТ, основаны на научно полученных принципах научения, но когда эти принципы применяются к проблемам человека, их научные истоки не предусматривают автоматическое получение статуса «научной гипотезы» [28].

Одной из рекомендаций является то, что должна быть разработана более широкая схема классификации эпизодов рецидивов, чтобы включить личностные и межличностные характеристики пациента, когнитивные особенности, факторы окружающей среды и несколько прошлых событий для решения вопроса об эффективном применении лечебно-профилактических мероприятий при алкогольной зависимости.

В литературе по психотерапии при сравнении результатов КПТ и аналогичных методов лечения были сделаны выводы, что КПТ работает через неспецифические эффекты [2, 52]. Однако это является слишком общим заключением. Необходимо улучшить методологический подход исследований эффектов КПТ и провести анализ по следующим позициям: критерии, лечение, дизайн и выборка. Должен быть проверен более исчерпывающий набор посредников КПТ, включая когнитивные конструкции, такие как негативные ожидания. Кроме того, далее необходима более концептуальная и методологическая работа для улучшения существующей самооценки и ролевого функционирования, чтобы гарантировать эффекты КПТ [7].

В относительно немногих исследованиях было рассмотрено, является ли КПТ хорошим методом для лиц с дефицитом навыков. Может случиться так, что КПТ работает через специфические эффекты для подгрупп, которые хорошо подобраны к интервенционному подходу через более общие механизмы.

Кроме того, анализ специфических эффектов следует дополнить рассмотрением активных ингредиентов, разделяющих КПТ и другие методы лечения АЗ. Анализ неспецифических терапевтических эффектов в лечении АЗ уделяется сравнительно мало внимания. Систематические попытки улучшить дизайн исследования в этих областях могут обеспечить более точное понимание того, как КПТ и другие методы помогут улучшить результаты лечения АЗ.

Литература

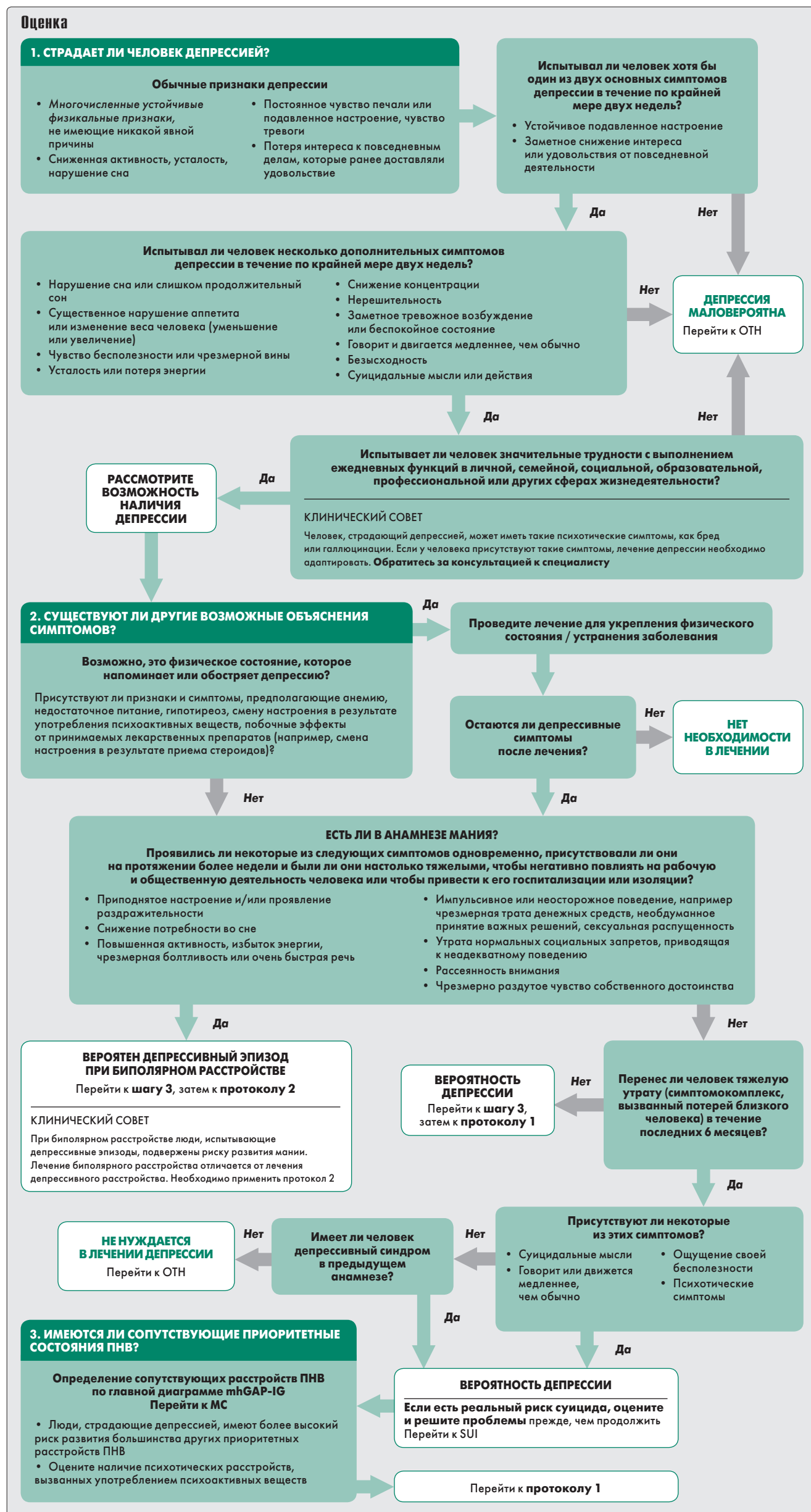
1. A chronological review of empirical studies matching alcoholic clients to treatment / M.E. Mattson et al. // Journal of Studies on Alcohol. — 1994. — Vol. 12. — P. 16-29.
2. A meta-analysis of outcome studies comparing bona ide psychotherapies: empirically, «all must have prizes» / B.E. Wampold et al. // Psychological Bulletin. — 1999. — Vol. 122. — P. 203-215.
3. Abrams D.B. Social learning theory / D.B. Abrams, R.S. Niaura // J Psychological Theories of Drinking and Alcoholism. — 1987. — P. 131-178.
4. Agrad W.S. Helping people improve their lives with behavior therapy / W.S. Agrad // J Behavior Therapy. — 1997. — Vol. 28. — P. 375-384.
5. Alcohol cue reactivity, negative-mood reactivity and relapse in treated alcoholic men / N.L. Cooney et al. // Journal of Abnormal Psychology. — 1997. — Vol. 106. — P. 243-250.
6. Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy / N.H. Azrin et al. // Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry. — 1982. — Vol. 13. — P. 105-112.
7. Bandura A. Social Foundations of Thought and Action // Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall. — 1986.
8. Budney A.J. A community reinforcement plus vouchers approach: treating cocaine addiction / A.J. Budney, S.T. Higgins // National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD National Institute on Drug Abuse. — 1998. — Publication Number 98-4309.
9. Cue exposure in moderation drinking: a comparison with cognitive-behavior therapy / T. Sitharthan et al. // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — 1997. — Vol. 65. — P. 878-882.
10. Cue exposure with coping skills treatment for male alcoholics: a preliminary investigation / P.M. Monti et al. // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — 1993. — Vol. 61. — P. 1011-1019.
11. Cue reactivity as a predictor of drinking among male alcoholics / D.J. Rohsenow et al. // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — 1994. — Vol. 62. — P. 620-626.
12. Do patients change in the ways we intend? Assessing acquisition of coping skills among cocaine-dependent patients / K.M. Carroll et al. // Psychological Assessment. — 1999. — Vol. 11. — P. 77-85.
13. Drummond D.C. A controlled trial of cue exposure treatment in alcohol dependence / D.C. Drummond, S. Glautier // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — 1994. — Vol. 62. — P. 809-817.
14. Efficacy of relapse prevention: a meta-analytic review / J.E. Irvin et al. // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — Vol. 67. — P. 563-570.
15. Ersner-Hershfield S.M. Clinical and experimental utility of refundable deposits / S.M. Ersner-Hershfield, G.J. Connors, S.A. Maisto // Behaviour Research and Therapy. — 1981. — Vol. 19. — P. 455-457.
16. Fals-Stewart W. Behavioral couples therapy for male substance-abusing patients: a cost outcomes analysis / W. Fals-Stewart, T.J. O'Farrell, G.R. Birchler // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — 1997. — Vol. 65. — P. 789-802.

17. Finney J.W. The cost-effectiveness of treatment for alcoholism: a second approximation / J.W. Finney, S.C. Monahan // Journal of Studies on Alcohol. — 1996. — Vol. 29. — P. 229-243.
18. Give them prizes and they will come: variable-ratio contingency management for treatment of alcohol dependence / N.M. Petry et al. // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — Vol. 68. — P. 250-257.
19. Gorski T.T. Counseling for Relapse Prevention / T.T. Gorski, M. Miller // Independence, MO, House-Independence Press. — 1982.
20. Greenberg L.S. Process research: current trends and future perspectives / L.S. Greenberg, W.M. Pinsoff // The Psychotherapeutic Process: a research handbook. — 1985. — P. 3-20.
21. Higgins S.T. Contingency management: incentives for sobriety / S.T. Higgins, N.M. Petry // Alcohol Research and Health. — 1999. — Vol. 23. — P. 122-127.
22. Hollon S.D. The efficacy and effectiveness of psychotherapy relative to medications // American Psychologist. — Vol. 51. — P. 1025-1030.
23. Kazdin A.E. History of behavior modification / E. Kazdin, A.S. Bellack, M. Hersen. // International handbook of behavior modification and therapy, Plenum, New York. — 1982. — P. 3-32.
24. Keller D.S. Exploration in the service of relapse prevention: a psychoanalytic contribution to substance abuse treatment / D.S. Keller, F. Rotgers, J. Morgenstern // Treating Substance Abuse: theory and technique, New York, NY, Guilford Press. — 1996.
25. Laberg J.C. What is presented, and what prevented, in cue exposure and response prevention with alcohol dependent subjects? / J.C. Laberg // Addictive Behaviors. — 1990. — Vol. 15. — P. 367-386.
26. Liebson I. A behavioral treatment of alcoholic methadone patients / I. Liebson, A. Tommasello, G. Bigelow // Annals of Internal Medicine. — 1978. — Vol. 89. — P. 342-344.
27. Litt M.D. Reactivity to alcohol-related stimuli in the laboratory and in the field: predictors of craving in treated alcoholics / M.D. Litt, N.L. Cooney, P. Morse // J Addiction. — 2000. — Vol. 95. — P. 889-900.
28. Longabaugh R. Cognitive-behavioral coping skills therapy for alcohol dependence: current status and future directions / R. Longabaugh, J. Morgenstern // Alcohol Research and Health. — 2000. — Vol. 23. — P. 78-87.
29. Marlatt G.A. Relapse prevention / G.A. Marlatt, J.R. Gordon // Guilford, New York. — 1985. — P. 77-92.
30. McCrady B.S. Maintaining change after conjoint behavioral alcohol treatment for men: outcomes at 6 months / B.S. McCrady, E.E. Epstein, L.S. Hirsch // J Addiction. — 1999. — Vol. 94. — P. 1381-1396.
31. Meyers R.J. Clinical guide to alcohol treatment: the community reinforcement approach / R.J. Meyers, J.E. Smith // Guilford Press, New York. — 1995.
32. Miller P.M. Alternatives to alcohol abuse: a social learning model / P.M. Miller, M.A. Mastria // Research Press, Champaign, IL. — 1977.
33. Miller W.R. Engaging the unmotivated in treatment for alcohol problems: a comparison of three strategies for intervention through family members / W.R. Miller, R.J. Meyers, J.S. Tonigan // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — Vol. 67. — P. 688-697.
34. Morgenstern J. Cognitive behavioral treatment for alcohol dependence: a review of evidence for its hypothesized mechanisms of action / J. Morgenstern, R. Longabaugh // J. Addiction. — Vol. 95. — P. 1475-1490.
35. O'Farrell T.J. Domestic violence before and after alcoholism treatment: a two-year longitudinal study / T. J. O'Farrell, V. Van Hutton, C.M. Murphy // Journal of Studies on Alcohol. — 1999. — Vol. 60. — P. 317-321.
36. Ouimette P.C. Twelve-step and cognitive-behavioral treatment for substance abuse: a comparison of treatment effectiveness / P.C. Ouimette, J.W. Finney, R.H. Moos // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — 1997. — Vol. 65. — P. 230-240.
37. Reactivity to alcohol cues in alcoholics and non-alcoholics: implications for a stimulus control analysis of drinking / O.F. Pomerleau et al. // J Addictive Behaviors. — 1983. — Vol. 81. — P. 1-10.
38. Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management / K.L. Preston et al. // Drug and Alcohol Dependence. — 1999. — Vol. 54. — P. 127-135.
39. Pavlovian conditioning of drug reactions: some implications for problems of drug addiction / J.J. Lynch et al. // Conditional Reflex. — 1973. — Vol. 8. — P. 211-223.
40. Project MATCH Research Group. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes // Journal of Studies on Alcohol. — 1997. — Vol. 58. — P. 7-29.
41. The ARISE intervention. Using family and network links to engage addicted persons in treatment / J. Garrett et al. // Journal of Substance Abuse Treatment. — 1998. — Vol. 15. — P. 333-343.
42. The cost effectiveness of treatment for alcoholism: a first approximation / H. Holder [et al.] // Journal of Studies on Alcohol. — 1991. — Vol. 52. — P. 517-540.
43. Relationship between role-play measures of coping skills and alcoholism treatment outcome / R.M. Kadden et al. // Addictive Behaviors. — 1992. — Vol. 17. — P. 425-437.
44. Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse / R.S. Niaura et al. // Journal of Abnormal Psychology. — 1988. — Vol. 97. — P. 133-152.
45. Rotgers F. Behavioral theory of substance abuse treatment: bringing science to bear on practice / F. Rotgers, D.S. Keller, J. Morgenstern // Treating substance abuse. Theory and technique, The Guilford Press. — 1996. — P. 174-201.
46. Roth A. What Works for Whom: a critical review of psychotherapy research / A. Roth, P. Fonagy // Treating substance abuse. Theory and technique, The Guilford Press. — 1996.
47. Skills training for drug abusers: generalization, maintenance, and effects on drug use / J.D. Hawkins et al. // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — 1989. — Vol. 57. — P. 559-563.
48. Smith J.E. The community reinforcement approach with homeless alcohol-dependent individuals / J.E. Smith, R.J. Meyers, H.D. Delaney // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — 1998. — Vol. 66. — P. 541-548.
49. Sobell L.C. Bridging the gap between scientists and practitioners: the challenge before us / L.C. Sobell // Behavior Therapy. — 1996. — Vol. 27. — P. 297-320.
50. Stevens V.J. Preventing smoking relapse using an individually tailored skills-training technique / V.J. Stevens, J.F. Hollis // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — 1989. — Vol. 57. — P. 420-424.
51. Sylvain C. Cognitive and behavioral treatment of pathological gambling: a controlled study / C. Sylvain, R. Ladouceur, J. Boisvert // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — Vol. 65. — P. 727-732.
52. Tang T.Z. Reconsidering rapid early response in cognitive behavioral therapy for depression / T. Z. Tang, R.J. DeRubeis // Clinical Psychology: Science and Practice. — 1999. — Vol. 6. — P. 283-288.
53. What works? A methodological analysis of the alcohol treatment outcome literature / W.R. Miller et al. // Handbook of alcoholism treatment approaches: effective alternatives (2nd ed.), New Jersey. — 1995. — P. 12-44.

Источник: Медицинский журнал. — 2016. — № 4. — С.115-123.

Депрессия: лечение и ведение пациентов

Депрессия – тяжелое заболевание с диапазоном симптомов от устойчивого подавленного настроения до попыток суицида. Необходима своевременная дифференциальная диагностика депрессии и схожих состояний. Лечение должно включать психосоциальные вмешательства и адекватную терапию антидепрессантами с учетом коморбидной патологии. Вашему вниманию предлагаются руководящие принципы лечения пациентов с депрессией, изложенные в официально утвержденных рекомендациях группы по разработке руководства ВОЗ.



Люди, страдающие депрессией, как описано в этом модуле, испытывают значительные трудности с ежедневной деятельностью в личной, семейной, социальной, образовательной, профессиональной или других сферах жизнедеятельности.

Многие люди, страдающие депрессией, также имеют симптомы тревожности и необъяснимые, с медицинской точки зрения, соматические симптомы.

Депрессия, как правило, проявляется наряду с другими психическими расстройствами ПНВ и сопутствующими соматическими заболеваниями.

Психосоциальные вмешательства

2.1. Психосоциальное образование: ключевая информация для человека, страдающего психическим заболеванием, и лиц, осуществляющих уход

Депрессия – это очень распространенное заболевание, которое может поразить любого человека.

Депрессия является не следствием того, что лица с этим диагнозом слабовольны или ленивы.

Негативное отношение к ним окружающих (например, такие высказывания, как «Вы должны быть сильнее», «Возьмите себя в руки») может происходить из-за того, что депрессивное состояние нельзя определить по внешним признакам, в отличие от перелома или раны.

Кроме прочего, существует ошибочное мнение, что люди, страдающие депрессией, могут легко контролировать симптомы только с помощью своей силы воли.

Как правило, люди, страдающие депрессией, имеют чересчур отрицательное мнение о себе, своей жизни и своем будущем. Их текущая ситуация бывает очень сложной, но депрессия может вызывать беспочвенные мысли о безнадежности и чувство никчемности. Такого рода негативные чувства, вероятно, будут исчезать по мере того, как лечение депрессии начнет действовать.

Для людей с этим заболеванием характерны мысли о самоповреждении или самоубийстве.

Если такие мысли присутствуют, их нельзя осуществлять, но следует рассказать заслуживающему доверия человеку и немедленно обратиться за помощью.

2.2. Уменьшение стресса и укрепление социальной поддержки

Оцените и попытайтесь уменьшить стресс-факторы (перейти к ЕСР).

Реактивируйте ранее имевшуюся систему социальных связей человека. Определите вид предыдущей общественной деятельности человека, которая при возобновлении может потенциально оказать прямую или косвенную психосоциальную поддержку, например участие человека в семейных праздниках, общение с соседями и общественная деятельность.

2.3. Стимулируйте функционирование в повседневной деятельности и общественной жизни

Несмотря на сложность ситуации, убедите человека попытаться выполнить как можно больше нижеприведенных советов:

1. Попробуйте возобновить (либо продолжить) деятельность, которая раньше доставляла удовольствие.
2. Старайтесь соблюдать режим сна и бодрствования.
3. Постарайтесь быть настолько физически активными, насколько это возможно.
4. Старайтесь питаться регулярно, несмотря на нестабильный аппетит.
5. Старайтесь проводить больше времени в кругу семьи и близких друзей.

Початок на попередній стор.

6. Как можно чаще старайтесь принимать участие в делах сообщества и другой общественной деятельности.

Объясните человеку и лицу, осуществляющему уход, что эта деятельность может способствовать улучшению настроения.

2.4. Краткосрочные психологические методики лечения депрессии

Данное руководство не содержит конкретных протоколов для реализации краткосрочных психологических вмешательств. ВОЗ наряду с другими агентствами разработала ряд руководств, содержащих информацию по лечению депрессии. Например, в руководстве Problem Management Plus (www.who.int/mental_health/emergencies/problem_management_plus/en/) описывается использование терапевтического лечения по методу поведенческой активации, обучению методикам релаксации,

лечению расстройств по способности решения проблем и укреплению социальной поддержки. Кроме того, в пособии Group Interpersonal Therapy (IPT) for Depression для лечения депрессивных расстройств описываются методы группового лечения депрессивных состояний (www.who.int/mental_health/mhgap/interpersonal_therapy/en).

В руководстве Thinking Healthy (www.who.int/mental_health/maternal-child/thinking_healthy/en) описывается лечение перинатальной депрессии методом когнитивно-поведенческой терапии.

Фармакологические вмешательства

2.5. Рассмотрите возможность лечения антидепрессантами

Обсудите с человеком и примите общее решение о назначении антидепрессантов. Объясните следующее:

- антидепрессанты не вызывают привыкания;
- очень важно принимать лекарства каждый день, как предписано врачом;

• вероятность возникновения некоторых побочных эффектов в течение первых нескольких дней, которые обычно быстро проходят;

• улучшение настроения, интереса к жизни и прилив энергии обычно наступают через несколько недель после начала приема препаратов.

Необходимо учитывать возраст человека, сопутствующие заболевания и побочные эффекты медикаментов.

Сначала назначьте самую низкую дозу лекарственного препарата.

Как правило, лечение антидепрессантами следует продолжать по крайней мере в течение 9-12 месяцев после регрессии симптомов.

Нельзя прекращать лечение лекарственными препаратами только потому, что человек испытывает некоторое улучшение состояния. Научите человека соблюдать режим приема назначенных лекарств.

ВНИМАНИЕ!

Если у человека развивается маниакальный эпизод, немедленно прекратите прием антидепрессанта; это может привести к развитию маниакального эпизода у людей, страдающих нелеченным биполярным расстройством

Нельзя сочетать препараты с другими антидепрессантами, так как это может вызвать серотониновый синдром

Прием антидепрессантов может увеличить суицидальные мысли, особенно у подростков и молодых людей

Назначение антидепрессантов в особых группах населения

Подростки в возрасте 12 лет или старше

1. Если симптомы сохраняются или ухудшаются, несмотря на психосоциальные вмешательства, рассмотрите возможность назначения флуоксетина (но не другого селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) и не трициклических антидепрессантов (ТЦА)).

2. При назначении флуоксетина попросите подростка приходить на прием еженедельно в течение первых 4 недель для контроля на предмет суицидальных мыслей или планов.

Беременные и кормящие грудью женщины

1. По возможности избегайте назначения антидепрессантов.

2. Рассмотрите возможность назначения антидепрессантов в минимально эффективной дозе, в случае неэффективности психосоциальных вмешательств.

3. Избегайте назначения антидепрессантов длительного действия (флуоксетин) женщинам, кормящим грудью.

4. Обратитесь к специалисту, если есть возможность.

Пожилые люди

По возможности избегайте назначения амитриптилина.

Люди, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ни в коем случае не назначайте амитриптилин.

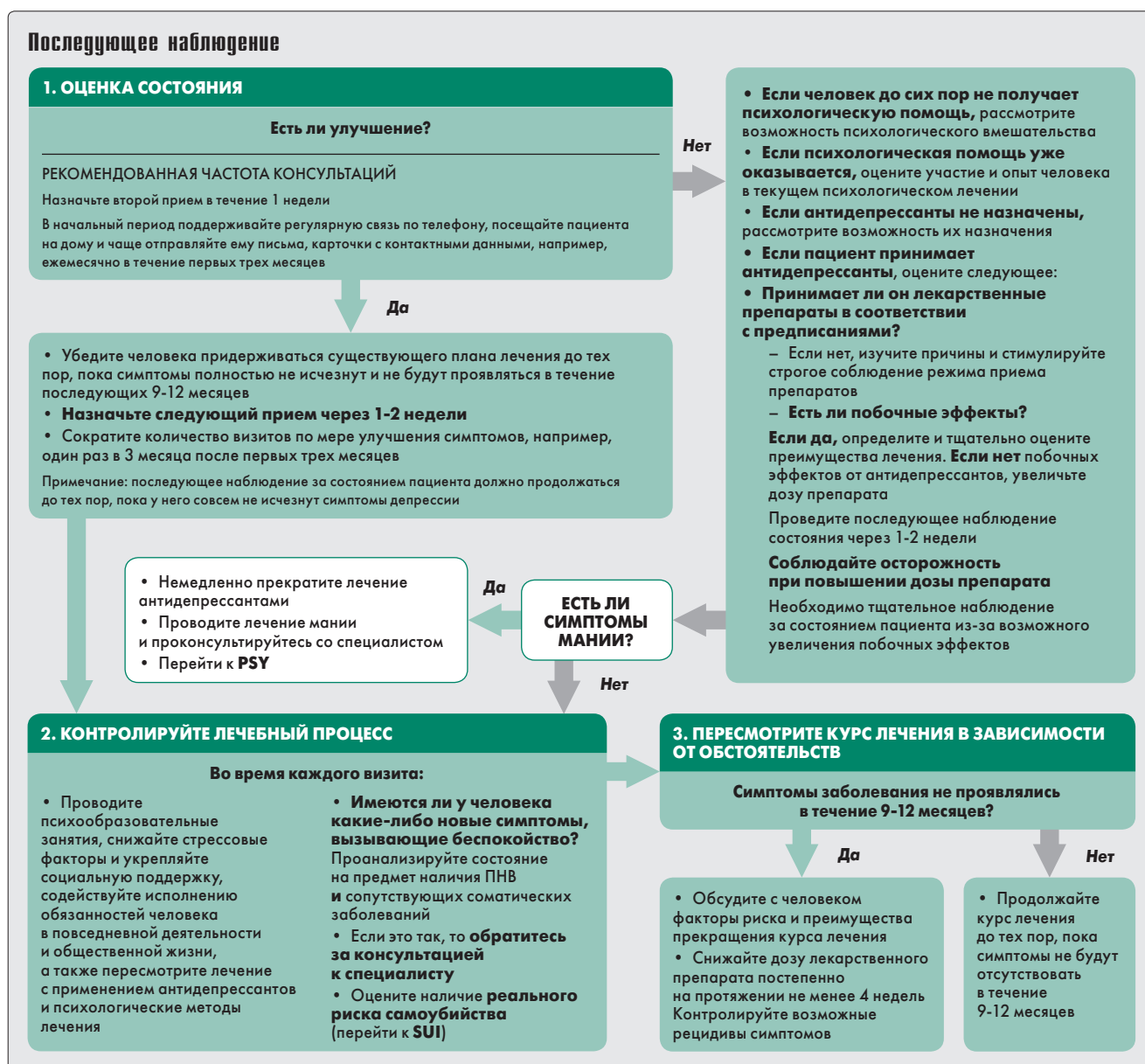
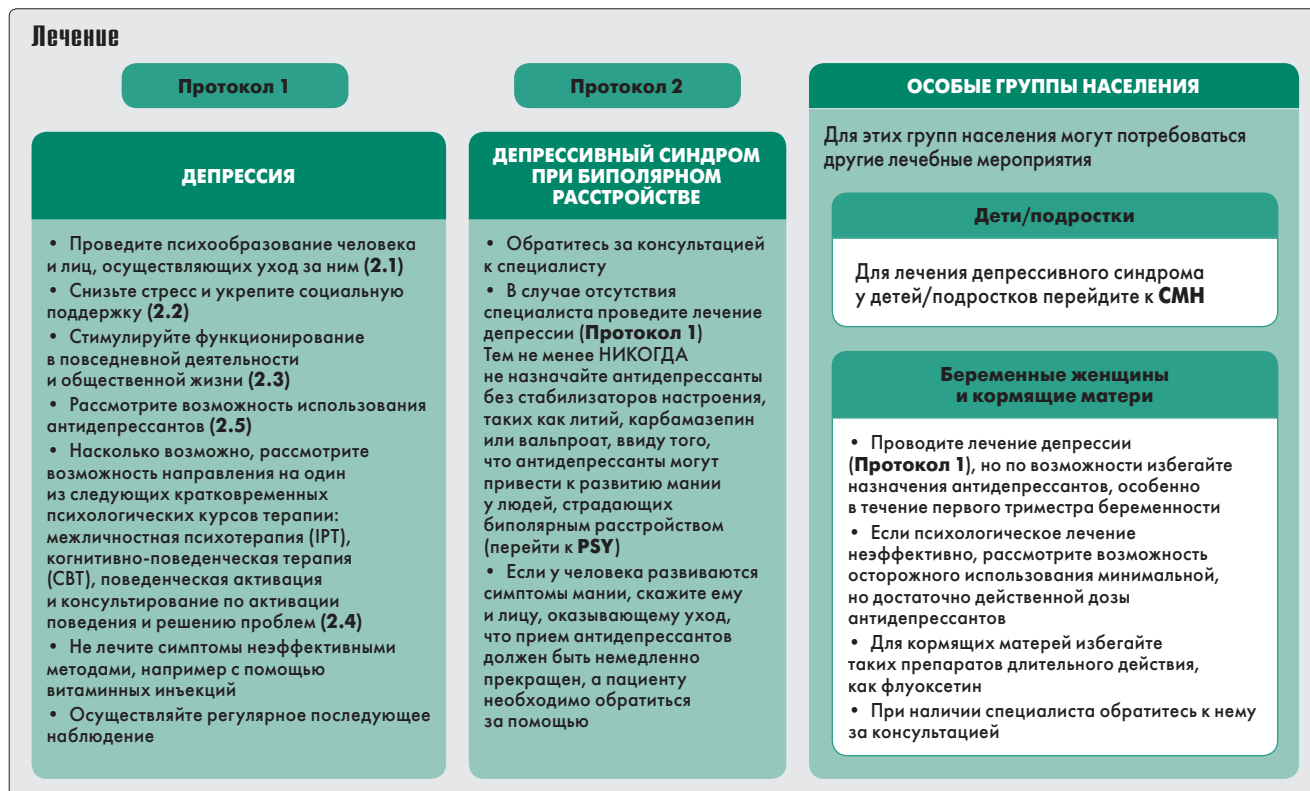
Взрослые, имеющие суицидальные мысли или планы

1. Лекарственные средства группы СИОЗС являются препаратами первого выбора. Передозировка ТЦА, в частности амитриптилина, может привести к летальному исходу, поэтому его нельзя предписывать данной группе людей.

2. Если существует реальный риск самоповреждения или суицида (перейти к SUI), обеспечьте ограниченный запас антидепрессантов (например, недельную норму препаратов).

3. Попросите лиц, осуществляющих уход, контролировать прием препаратов и наблюдать за подопечным для предупреждения передозировки.

Статья печатается в сокращении.
Оригинальный текст документа читайте на сайте www.who.int



Програма дій з усунення прогалин в охороні психічного здоров'я

Психічні, неврологічні розлади та розлади, пов'язані з уживанням психоактивних речовин широко поширені та становлять велику частку тягаря хвороб й інвалідності у всьому світі. Водночас залишається велика прогалина між потребою у наданні послуг з охорони психічного здоров'я та наявними ресурсами систем охорони здоров'я. Усвідомлюючи вказану проблему, 2008 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила Програму дій з усунення прогалин в охороні психічного здоров'я (Mental Health Gap Action Programme, mhGAP). Серед основних цілей mhGAP – підвищення виділення фінансових і людських ресурсів для надання допомоги з приводу психічних, неврологічних розладів та розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, а також розширення охоплення населення згаданими послугами. Для реалізації цієї програми ВООЗ пропонує основані на доказових даних рекомендації та інструменти, одним з яких є Посібник із проведення інтервенцій за програмою mhGAP (mhGAP-IG). mhGAP-IG призначений для надавачів послуг, які працюють у неспеціалізованих закладах охорони здоров'я, з метою надати їм підтримку у веденні пацієнтів із психічними, неврологічними розладами та розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин.



За підтримки Міністерства охорони здоров'я України 16-17 жовтня 2018 р. у Києві було проведено семінар із планування імплементації mhGAP на національному рівні та адаптації mhGAP-IG. Цей захід зібрав разом різні зацікавлені сторони, зокрема надавачів і користувачів послуг, місцевих керівників охорони здоров'я, відповідальних за розробку політик, міжнародні та національні неурядові організації, донорів, представників сектора освіти та Міністерства охорони здоров'я України.

Фасилітаторами заходу були: Фамі Ханна (штаб-квартира ВООЗ), Едіт вант Хоф (штаб-квартира ВООЗ), Аліса Ладик-Бризгалова (Бюро ВООЗ в Україні).

День 1: Планування

Під час роботи у групах учасники виконали планування інтеграції програми mhGAP в українську систему охорони здоров'я. Планування зосереджувалося на визначенні типів послуг і пріоритетних для інтеграції регіонів. Первинну ланку охорони здоров'я було визначено такою, що передусім потребує інтеграції послуг з охорони психічного здоров'я.



“

Я маю мрію, що система психічного здоров'я в Україні буде побудована таким чином, що кожен сімейний лікар, лікар загальної практики і педіатр пройде навчання за програмою mhGAP і працюватиме під супервізією, що послуги з охорони психічного здоров'я на рівні громади стануть доступними і до них здійснюватимуться перенаправлення, що працюватимуть мультидисциплінарні команди, і всі працівники охорони здоров'я будуть обізнані у питаннях психічного здоров'я і скеровуватимуть пацієнтів відповідно до їхніх потреб, що психіатри визнають психосоціальні інтервенції, а психологи – фармакотерапію, та всі разом дбатимуть насамперед про потреби пацієнтів.

Віталій Климчук,
експерт із психічного здоров'я МОЗ України



“

Посібник mhGAP-IG широко використовують у світі, зокрема міністерства охорони здоров'я, освітні заклади, неурядові організації, інші благодійні фонди та дослідники, для розширення охоплення послугами з охорони психічного здоров'я. Його застосовують у понад 100 країнах світу, де є представництва ВООЗ.

Доктор Фамі Ханна,
штаб-квартира ВООЗ



“

Тут зібралися дуже різносторонні та вмотивовані люди. Це збагачує семінар з огляду на адаптацію посібника та визначення основних напрямів для інтегрування психічного здоров'я в загальну охорону здоров'я, зважаючи на досвід кожного учасника.

Аліса Ладик-Бризгалова,
Бюро ВООЗ в Україні

“

Семінар із планування та адаптації був успішним і продемонстрував наявність рушійної сили й мотивації в Україні працювати над інтеграцією послуг з охорони психічного здоров'я у первинну ланку охорони здоров'я.

Доктор Едіт вант Хоф,
штаб-квартира ВООЗ

День 2: Адаптація

Використовуючи стандартизовані шаблони ВООЗ з адаптації, учасники адаптували Посібник mhGAP-IG (версія 2.0) та декілька модулів Посібника mhGAP для гуманітарних ситуацій (mhGAP-HIG) відповідно до українського контексту.

“

На обласному рівні ми розуміємо потребу в покращенні якості послуг охорони психічного здоров'я відповідно до науково-довказових практик і готові підтримувати цю ініціативу.

Тетяна Верескун,
Департамент охорони
здоров'я у Луганській обласній
адміністрації



“

Сімейні лікарі у щоденній практиці вже зустрічаються з пацієнтами із проблемами психічного здоров'я і надають їм допомогу. Наявність чітких рекомендацій сприятиме забезпеченню її належного рівня.

Наталія Воробйова,
Центр ПМД у м. Краматорськ

“

Психічне та фізичне здоров'я, а також соціальне благополуччя є неподільними складовими. Ми часто бачимо, коли проблема із психічним здоров'ям лежить в основі соматичних скарг, впливає на наслідок соматичного захворювання чи навіть спричиняє його. Тому нам слід діяти у співпраці з іншими медичними спеціалістами та соціальними працівниками, щоб лікувати людину, а не хворобу.

Олег Рудницький,
Мобільна спільнотна команда з охорони психічного здоров'я,
м. Слов'янськ



Підготувала Анна Борщевська

АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксанти¹

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень і деменції²
- Для терапії діабетичної полінейропатії²
- Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка)²



Переможець щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 років

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (ACTOVEGIN®).

Склад: діюча речовина: Розчин для ін'єкцій – 1 мл препарату містить: депротейнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 40 мг сухої маси; Таблетки – 1 таблетка містить: депротейнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 200 мг сухої маси. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції. Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. **Розчин для ін'єкцій.** Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузії при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, приливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01 від 21.09.2015, №UA/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника Такеда Австрія ГмбХ, Австрія). Таблетки. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

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