



Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



№ 4 (51)
грудень 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633



Доктор медичних наук,
професор

Галина Осьодло

Гастробезпека терапії
нестероїдними
протизапальними
препаратами у пацієнтів
із ревматичними
захворюваннями

Читайте на сторінці 2

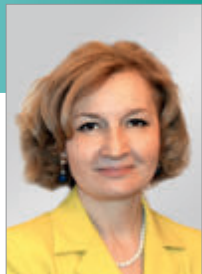


Доктор медичних наук,
професор

Олена Хаустова

Хронічний больовий
синдром: комплексний
підхід до діагностики
та лікування

Читайте на сторінці 7



Доктор медичних наук,
професор

Тетяна Слободін

Що ми знаємо
про терапію пацієнтів
із судинними
когнітивними
порушеннями?

Читайте на сторінці 18



Доктор медичних наук,
професор

Михайло Орос

Підгострий біль
у спині: підходи
до фармакотерапії
як профілактика
хронізації болю

Читайте на сторінці 32



Кандидат медичних наук

Дмитрий Русланов

Трансовые методы
в практике
психотерапевта:
аналитический обзор

Читайте на сторінці 40

АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксант¹

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 АТ04 Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відновлюють та покращують утилізацію 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, анафілактічні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактоїдного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, білість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стискання у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задуди; 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:** №УА/11232/01/01 від 21.09.2015, №УА/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника Тakeda Австрія ГмбХ, Австрія). Таблетки. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Тakeda 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 з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Тakeda Україна» за тел. (044) 390-09-09. 1. Buchmayer F, Pleiner J, Elminger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін. ТОВ «Тakeda Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Гастробезпека терапії нестероїдними протизапальними препаратами у пацієнтів із ревматичними захворюваннями

У вересні 2019 року в Одесі відбулася науково-практична конференція «Ревматологія XXI сторіччя». До вашої уваги представлено огляд озвученої в межах заходу доповіді начальника кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, д. мед. н., професора Галини Василівни Осьодло. Виступ був присвячений актуальному питанню безпеки застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у пацієнтів ревматологічного профілю в аспекті впливу на шлунково-кишковий тракт (ШКТ).

Найважливішими симптоматичними препаратами, які призначають пацієнтам ревматологічного профілю, є НПЗП. Спектр показань для застосування визначається здатністю впливати на характерні симптоми ревматологічних захворювань, як-то гострий/хронічний біль, температурна реакція тощо, та охоплює запальні процеси будь-якого генезу й локалізації (Zeidler et al., 2002). Приймання НПЗП супроводжується низкою побічних ефектів, провідне місце серед яких посідають дистрофічні та запальні зміни слизової оболонки травного каналу, що проявляються ерозіями та виразками шлунка й дванадцятипалої кишки (Свінцицький, 2008).

Гастроінтестинальні ураження

Сьогодні гастроінтестинальна (ГІ) безпека терапії НПЗП являє собою серйозну медичну проблему, адже вони є однією з найбільш затребуваних груп препаратів. Щоденно НПЗП отримують близько 30 млн осіб, при цьому частота ускладнень верхніх відділів ШКТ (ерозивно-виразкові ураження, перфорації, кровотечі) при регулярному використанні може сягати 30–40%. Загострення виразкової хвороби, гастродуоденіти або гастроезофагеальної рефлюксової хвороби, вказівки на них в анамнезі є обмеженнями для призначення НПЗП (Наумова, 2017).

Відносний ризик (ВР) ушкоджень при використанні НПЗП із тривалим періодом напіввиведення та неселективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) становить 7,2 (<30 днів) та 3,9 (>30 днів), супутньому прийманні антикоагулянтів – 6,4, глюкокортикостероїдів – 2,2. В осіб віком понад 70 років ризик зростає у 5,6 раза, а при застосуванні НПЗП у перші три місяці після призначення (при плануванні тривалої терапії) – удвічі. Надалі відбувається так звана вторинна адаптація гастродуоденальної зони до НПЗП – феномен простагландинової гастропротекції: за 3–4 місяці регулярного приймання вірогідність НПЗП-гастропатії знижується (Свінцицький, 2008).

Також спікер актуалізувала проблему ступенів ризику ГІ-ураження. За рекомендаціями Американської колегії гастроентерологів (ACG), про високий ГІ-ризик свідчать наявність в анамнезі ускладненої виразки гастродуоденальної зони та множинні фактори ризику (>2), про помірний – 1–2 фактори (вік >65 років, приймання НПЗП у високих дозах, неускладнена виразка в анамнезі, одночасне використання АСК, глюкокортикостероїдів, антикоагулянтів). Низьким є ризик за відсутності таких чинників (Lanza et al., 2009).

НПЗП-гастропатії

Серед НПЗП-гастропатій доцільно розрізняти ранні та пізні. Протягом декількох перших днів терапії НПЗП значну роль відіграють місцеві пошкоджувальні ефекти, зумовлені цитопатичною дією самої молекули НПЗП. Як наслідок, з'являються ерозії та неглибокі виразки переважно верхніх відділів шлунка. Здебільшого вони минають самостійно, оскільки слизова оболонка здатна адаптуватися. Безумовно, більшу небезпеку становлять пізні ушкодження. Відстрочені НПЗП-гастропатії найбільш виражені в антральному відділі шлунка (місце колонізації *H. pylori*) та пов'язані з системними проявами терапії – пригніченням синтезу простагландинів (Свінцицький, 1991).

Механізм протизапальної дії НПЗП пов'язаний із пригніченням активності ЦОГ – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти та зниженням синтезу простагландинів. З її метаболітами асоційовані запалення та утворення виразок ШКТ, а 5-ліпоксигеназа спрямовує синтез арахідонової кислоти шляхом лейкотрієнів та відіграє значну роль у генезі побічних симптомів при інгібуванні ЦОГ.

Останнім часом через появу нових фактів щодо значення ЦОГ-залежного синтезу простагландинів у нормі та при патології

думку про те, що ЦОГ-1 є «фізіологічним», а ЦОГ-2 – «патологічним» ферментами переглянуто. Виразну експресію ЦОГ-1 відзначено при патологічних станах, як-то ревматоїдний артрит, остеоартроз, бурсит. Натомість в експериментальних дослідженнях на тваринах показано, що за відсутності в організмі ЦОГ-2 виразність запального процесу ідентична в особин контрольної групи. Отже, доведено фізіологічну роль ЦОГ-2-залежного синтезу простагландинів у процесах: загоєння дефектів слизової оболонки ШКТ; «адаптивної цитопротекції» клітин ШКТ до токсичних речовин; розвитку стресу; регуляції овуляції, судинного тону, функції підшлункової залози та нирок; ремоделювання та регенерації кісткової тканини тощо (Van et al., 2000).

Тому поява коксибів не забезпечила повної ГІ-безпеки. Також вони не виправдали сподівань щодо впливу на серцево-судинну систему. Селективні інгібітори ЦОГ-2 підвищують ризик інфарктів, інсультів і протипоказані при ішемічній хворобі серця, цереброваскулярних та інших судинних порушеннях (ЕМЕА, 2005).

НПЗП зі сприятливим профілем ГІ-безпеки

Якщо розглядати так звані неселективні препарати, то серед них найсприятливіший профіль ГІ-безпеки має диклофенак. Диклофенак є діючою речовиною препарату Диклоберл, який характеризується не тільки широким спектром терапевтичних ефектів, але й наявністю різних лікарських форм. Якщо порівнювати диклофенак із селективними НПЗП, то його ГІ-профіль також виглядає цілком гідно.

У межах дискусії відносно ризиків та переваг було визначено вірогідність ГІ-кровотечі, пов'язаної з використанням коксибів, неселективних НПЗП та АСК або їхніх комбінацій у клінічній практиці. Так, коксиб має менший коефіцієнт ризику ГІ-кровотечі, ніж неселективні НПЗП. Однак при поєднанні з АСК у низькій дозі відмінності між неселективними НПЗП та коксибами зазвичай зникають. Лікування антиагрегантом без АСК чи кардіопротекторним аспірином також пов'язане з вірогідним розвитком кровотеч (Lanas et al., 2006). Тож можна стверджувати, що диклофенак (Диклоберл) є препаратом вибору в пацієнтів, які приймають АСК.

Кровотечі у ШКТ, індуковані НПЗП, антикоагулянтами та антиагрегантами

У багатоцентровому (18 лікарень в Іспанії та Італії) контрольованому дослідженні оцінювали ризик виникнення кровотеч у верхніх відділах ШКТ, пов'язаних із НПЗП та антитромботиками, з акцентом на тих, що були введені останніми роками (ацеклофенак, целекоксиб, декскетопрофен, мелоксикам, німесулід, рофекоксиб). До аналізу «випадок/контроль» було включено 2813 епізодів ГІ-кровотеч

у пацієнтів >18 років та 7193 – контролю. Індивідуальні ризики для кожного НПЗП залежали від дози. Ризик підвищувався в осіб із виразковою хворобою та/або кровотечами у ШКТ в анамнезі, а також тих, хто приймав антитромбоцитарні препарати (АТП).

Дослідники дійшли висновку, що індуковані НПЗП кровотечі з верхніх відділів ШКТ є частою причиною госпіталізацій. Окрім виразкової хвороби в анамнезі, ризик кровотечі залежить від конкретного препарату, дози та супутнього лікування. При цьому не підтверджено, що більша селективність для ЦОГ-2 асоційована з меншим ризиком кровотеч з верхніх відділів ШКТ (Laporte et al., 2004).

Дослідження ризику виникнення ГІ-кровотеч при використанні НПЗП, антикоагулянтів та антиагрегантів показали, що антикоагулянти, АСК у низьких дозах та інші препарати (не-АСК – АТП, 82,3% тієнопіридинів) асоціювалися з нижньою та верхньою ГІ-кровотечею. Ризик був удвічі вищим для антикоагулянтів (ВР 4,2), ніж АСК у низькій дозі (ВР 2,1) чи інших препаратів без АСК-АТП (ВР 2,0). НПЗП також асоціювалися з підвищеною вірогідністю ГІ-кровотеч, особливо з верхніх (ВР 2,6) відділів ШКТ.

Таким чином, антикоагулянти, низькодозована АСК, НПЗП та інші препарати без АСК-АТП асоційовані з підвищеною ймовірністю кровотечі з верхніх та нижніх відділів ШКТ, при цьому найістотніший фактор ризику – приймання антикоагулянтів. Тому слід звернути увагу, що використання інгібіторів протонної помпи (ІПП) на тлі НПЗП, антиагрегантів чи антикоагулянтів пов'язане з меншим ризиком верхніх ГІ-кровотеч (Lanas et al., 2015).

H. pylori як фактор ризику виразкової кровотечі

Доповідкача нагадала, що виразкова хвороба є основною причиною кровотеч у верхніх відділах ШКТ, тоді як інфекція *H. pylori* – головним етіологічним фактором виразкової хвороби. За даними метааналізу, в якому порівнювали ефективність ерадикаційного лікування *H. pylori* та тривалої антисекреторної терапії без ерадикації для запобігання повторним кровотечам, успішна ерадикація *H. pylori* знижувала вірогідність рецидиву кровотечі протягом року порівняно з використанням лише ІПП (Gisbert et al., 2004).

Також показано, що НПЗП, АСК у низькій дозі та інфекція *H. pylori* є трьома незалежними чинниками ризику розвитку виразкової кровотечі. При цьому ВР ГІ-кровотеч за супутнього використання НПЗП та інфекції *H. pylori* передбачав адитивний ефект (ВР 8), тоді як взаємодії з АСК не виявлено (ВР 3,5) (Sostres et al., 2015).

Гепатотоксичність НПЗП

Як відомо, НПЗП притаманна певна гепатотоксичність. Частота епізодів тяжкого ураження печінки при використанні німесуліду становить близько 1 випадку на 100 тис. пацієнтів, тобто є зівставною з такою побічних явищ, що виникають на тлі приймання НПЗП (або нижчою). Користь від зниження ризику тяжких гастродуоденальних ускладнень за використання німесуліду значно перевищує ймовірну небезпеку, пов'язану з рідкісними гепатотоксичними реакціями на препарат (Каратеев, Насонова, 2004).

Порівняльний аналіз ризиків розвитку гострої печінкової недостатності на тлі лікування НПЗП представлений на рисунку. Було продемонстровано найбільш сприятливий гепатологічний профіль диклофенаку та найгірший – кеторолаку (ЕМЕА, 2012).

Профілактика НПЗП-асоційованих гастропатій

За даними метааналізу, в якому порівнювали ефективність ІПП та трьох препаратів (плацебо, герфарнату та фамотидину), у плані профілактики НПЗП-асоційованих гастропатій



Г.В. Осьодло

(виразок та кровотеч з верхніх відділів ШКТ, викликаних АСК) явні переваги показали ІПП (Scheiman, 2013). При лікуванні коморбідних пацієнтів за низького ГІ-ризiku можна використовувати неселективні НПЗП, проте необхідно проводити моніторинг на предмет диспепсії, болю, прихованої крові у калі.

За наявності високої ймовірності серцево-судинних подій варто призначати інші препарати разом з ІПП. При середньому ГІ-ризiku перевагу слід віддавати селективним за ЦОГ-2 НПЗП (німесулід без «прикриття» ІПП або диклофенак разом із ІПП). Для осіб із високим ГІ-ризиком можна використовувати як селективні, так і неселективні НПЗП (ібупрофен, диклофенак чи целекоксиб) виключно «під прикриттям» ІПП. Отже, диклофенак (Диклоберл) можна призначати усім категоріям пацієнтів у монотерапії або в комбінації з ІПП (при середньому і високому ГІ-ризiku).

Ентеро- та колопатії

Доповідкача зауважила, що НПЗП-ентеропатії є частим ускладненням лікування. Вони становлять до 2/3 випадків ушкоджень ШКТ та до 40% усіх тяжких ГІ-ускладнень. Ретроспективне спостереження за ушкодженнями 4524 пацієнтів показало, що використання АСК у високій дозі (1000 мг) щодня протягом 4 років підвищує ризик неспецифічного виразкового ураження ШКТ у 10,7 раза, (Ткач, 2014). Тож наявність у хворого симптомів кишкової диспепсії, зниженого вмісту гемоглобіну та симптомів залізодефіцитної анемії може вказувати на ураження слизової оболонки кишечника.

Ефективність у профілактиці медикаментозних ентеропатій демонструють селективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб), деривати простагландинів (мізпростол), цитопротектори (ребаміпід), НПЗП-фосфатидилхолін та пробіотики. Доцільною є гастроінтестинальнопротекція (ребаміпід, еупатилін), кислото-супресія (ІПП), деконтамінація кишківника при розвитку синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) (рифаксимін, прета-пробіотики), а ефективність кислото-супресії (ІПП) переглядається (Ткач, 2014). Тривале застосування ІПП може зумовити появу СНБР. Отже, якщо хворий схильний до ентеро- та колопатій на тлі терапії НПЗП, слід обирати нові медикаментозні стратегії.

Висновки

Таким чином, у запальному процесі беруть участь ЦОГ-1 і ЦОГ-2, при цьому ризики ГІ-ускладнень мінімальні при застосуванні німесуліду (Німесил) та диклофенаку (Диклоберл). За підвищення ризику ГІ-подій та одночасного приймання АСК рекомендовані НПЗП (Диклоберл) та ІПП у стандартній дозі. Перед початком тривалої терапії НПЗП доцільним є тестування на хелікобактерну інфекцію та її лікування за наявності. Профілактика ентеропатій необхідна пацієнтам, які мали клінічно значимі НПЗП-індуковані ушкодження тонкої кишки в анамнезі.

Підготувала **Олександра Демецька**

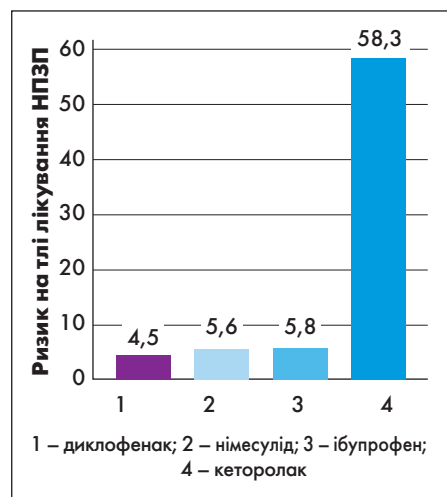


Рисунок. Порівняльний аналіз ризиків розвитку гострої печінкової недостатності на тлі лікування НПЗП

Примітка: Адаптовано за ЕМЕА, 2012.

Диклоберл®

diclofenac sodium



93,9%*

«Золотий» стандарт
протизапальної
терапії!¹

● Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}

● Більша ефективність,
ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама³

● Показує однакову переносимість в
порівнянні з селективним інгібітором
ЦОГ-2 мелоксикамом⁴

● Не впливає на метаболізм хряща^{5**}

● Можливість індивідуального
підбору дози⁶

● Наявність ін'єкційної форми,
ретардних капсул та ректальних свічок⁶

* інгібування простагландину E₂⁷

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;

Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);

Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, тонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна коліки, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

РП №UA/9701/01/01, №UA/9701/02/01, №UA/9701/02/02, №UA/9701/04/01

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити капсулами ретард або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад коліки) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. **Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння та інше. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® №75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. В'я Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

1. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78.

2. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

3. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10):1142.

4. Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo

or diclofenac. Inflamm.res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

5. Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 —1421.

6. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Широкий вибір лікарських форм та дозувань.

7. A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and PJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 1109

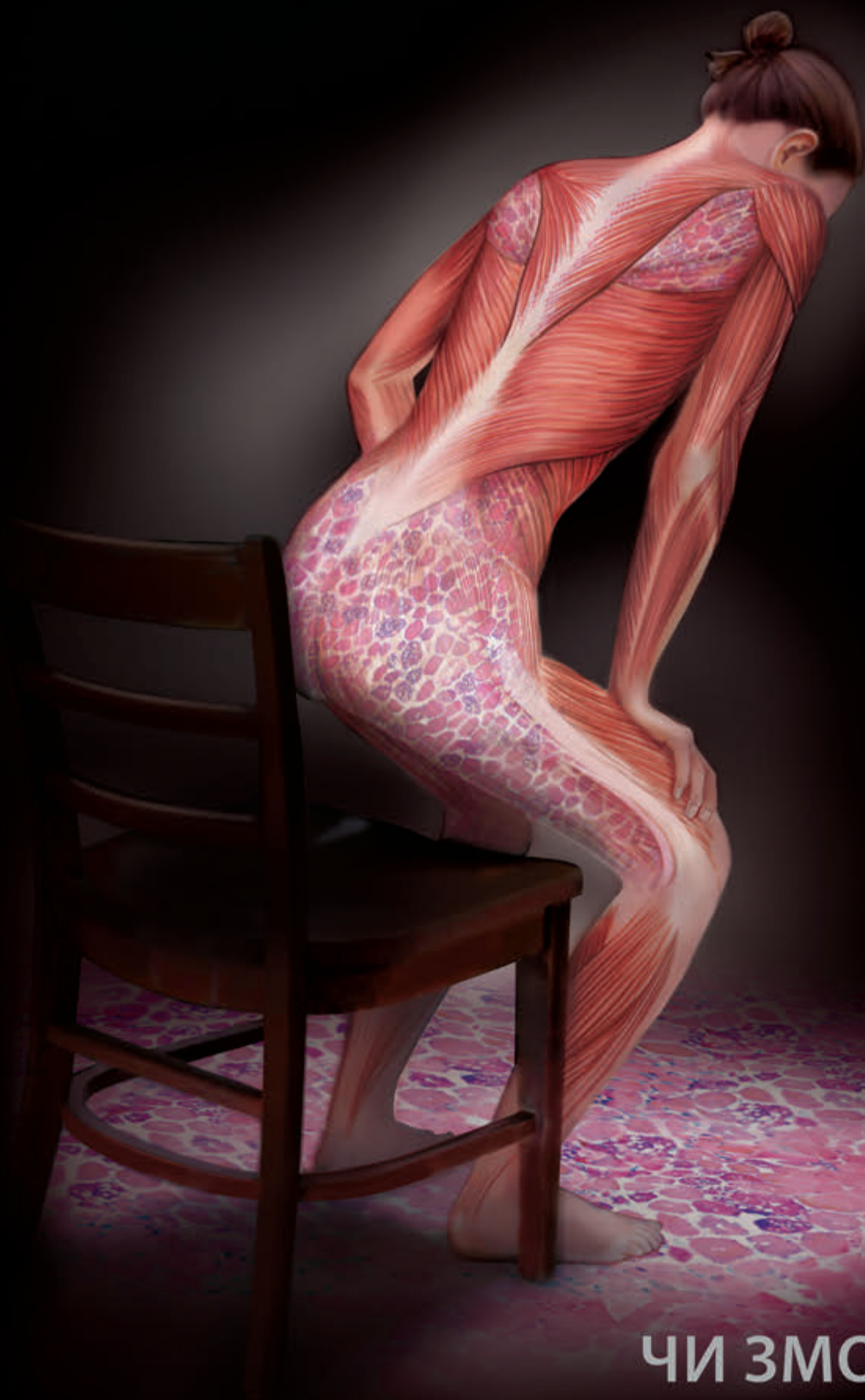
** Дослідження «in-vitro».

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89
UA-DIC-04-2019-V1-PRINT. Затверджено 24.07.2019



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ПОМПЕ



**ЧИ ЗМОЖЕ ВОНА
ПІДВЕСТИСЯ ТА ЖИТИ –
ЗАЛЕЖИТЬ ВІД ТОЧНОСТІ
ВАШОГО ДІАГНОЗУ**

Змініть
майбутнє
пацієнтів із
хворобою
Помпе

Хвороба
ПОМПЕ

SANOFI GENZYME 

Майстер-клас для лікаря з діагностування хвороби Помпе: аналіз клінічних випадків

Хвороба Помпе (синоніми: генералізований глікогеноз, глікогеноз II типу) – рідкісне нервово-м’язове захворювання із прогресивним перебігом, зумовлене надлишковим накопиченням глікогену лізосомами внаслідок мутації гена GAA і втрати активності ферменту кислої α-глюкозидази. Поширеність цієї патології становить у середньому 1 : 40 тис. осіб (Пічкур Н.О. та співавт., 2017). За даними Державної служби статистики, населення України у 2019 р. нараховувало близько 42 млн. Таким чином, у країні має бути приблизно 1050 пацієнтів із глікогенозом II типу. Але станом на 2017 р. було виявлено лише 5 хворих (Пічкур Н.О. та співавт., 2017). Тож недостатня інформованість населення та медичного персоналу є гострою проблемою в умовах доступного благодійного забезпечення діагностики та лікування хвороби Помпе. Детальний опис клінічних випадків хвороби Помпе з метою просвітництва було представлено в межах II Національного конгресу «Актуальні питання перинатальної неврології», що відбулася 17-19 жовтня 2019 р. у Києві.

Клінічний випадок сімейного варіанта метаболічної міопатії



Дитячий лікар-невролог вищої категорії, співробітниця Українського науково-дослідного інституту медичної реабілітації та курортології МОЗ України (м. Одеса), к. мед. н. **Валентина Степанівна Бусова** представила цікавий клінічний випадок сімейного варіанта метаболічної міопатії.

За словами лікаря, пацієнтка А., 9 років, скаржилася на утруднення з виконанням присідань та ходьби по сходах. Дитина від 1-ї вагітності з нормальним перебігом, пологи на 38-му тижні, тривалість пологів – 12 год, безводний період – 4,5 год (води світлі), маса при народженні – 3400 г, зріст – 52 см, оцінка за шкалою Апгар – 8/8 балів. Із народження виникали епізоди неспокою, сиділа при висаджуванні з 6 міс., у 8,5 міс. самотійно не сідала, у 10 міс. стояла біля опори, але відзначалися труднощі зі вставанням з положення навпочіпки, пішла з 12 міс., до 2 років батьки відзначали труднощі з присіданням, після 3 років – з ходьбою по сходах, втім ходьба на далеку відстань була можливою.

При першому огляді невролога було виявлено наступні ознаки:

- збереження інтелекту;
- зниження глоткового рефлексу, помірну слабкість мимічної мускулатури (симптом «вій»), фібриляцію м’язів язика;
- м’язові атрофії переважно у проксимальних відділах;
- слабкість м’язів тулуба: крилоподібні лопатки, гіперлордоз зі збереженою функцією міжреберних м’язів (дівчинка грає на флейті);
- відсутність симптому «ямки»;

- зниження сили в м’язах плечового поясу (4 бали), у проксимальному (3 бали) та дистальному відділі (2 бали) нижніх кінцівок;
- порушення ходи:
 - «качина хода»;
 - «степаж» (перонеальна, або «півняча», хода – порушення, зумовлене відвислою стопою), більшою мірою зліва;
 - утруднення піднімання сходами (угору до 10 сходиночок, хода вниз значно ускладнена);
 - труднощі з ходьбою навшпиньки, гірше зліва, неможливість ходьби на п’ятах;
 - утруднення з підстрибуванням;
 - симптом Говерса (ознака м’язової слабкості – щоб піднятися з положення сидячи навпочіпки, пацієнт потребує спершу поставити руки на підлогу та поступово підвестися, спираючись руками на коліна і стегна);
 - відсутність значної фізичної втомлюваності (можлива ходьба на далеку відстань).
- зниження глибоких рефлексів із рук, відсутність карпорадіальних, колінних, ахілових рефлексів;
- зниження вібраційної чутливості в ногах до 11 с (I ступінь зниження, що свідчить про залучення товстих чутливих волокон).

Таким чином, анамнез та клінічна картина вказували на ураження периферичного нейрона або безпосередньо м’язів. Диференційні діагнози, які брала до уваги В.С. Бусова, представлено в таблиці.

Із метою уточнення діагнозу було проведено:

1. Біохімічне дослідження крові: активність креатинфосфокінази (КФК) – 1357 мкмоль/хвхл, активність аспартатамінотрансферази (АСТ) – 298 мкмоль/хвхл, активність аланінамінотрансферази (АЛТ) – 246 мкмоль/хвхл (ознаки міолізу).
2. Електроміографія: дані на користь ідіопатичного міопатичного синдрому – зниження амплітуди потенціалів рухових одиниць із поліфазією. Помірно виражені

невральні розлади, що не перевищують ступінь м’язового розладу (первинно-м’язовий тип ураження).

У контексті даного клінічного випадку увагу лікаря привернула хвороба Помпе, в основі патогенезу якої лежить мутація гена кислої α-глюкозидази, що призводить до дефіциту даного ферменту, внутрішньоклітинного накопичення глікогену, патологічних змін м’язових волокон, клінічних проявів, втрати здатності до пересування та дихання і, насамкінець, до ранньої смерті (Hirschhom, 2001; Nadine et al., 2012). У 92% дітей із хворобою Помпе у віці до 4 міс. розвиваються кардіомегалія та серцева недостатність (Kishnani et al., 2006). Тому додатково було проведено: ехокардіографію (зниження показника мітрально-септальної сепарації), електрокардіографію (гіпертрофія лівого шлуночка I ступеня, ішемія перетинки) та ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (ознаки диспанкреатизму).

Ферментну діагностику хвороби Помпе проводять у лабораторіях ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories (Австрія) або Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України (м. Київ). За умови позитивного результату ферментного аналізу зразок відправляють для молекулярно-генетичної діагностики в австрійську лабораторію.

Таким чином, було проведено:

- визначення ферментної активності α-1,4-глюкозидази в сухих плямах крові (DBS) завдяки підтримці ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» – показник становив 0,2 мкмоль/годхл (нормальні значення [N] >2,0);
- генетичний аналіз: дві гетерозиготні мутації с.[1129G>A], [2237G>A] (p.[Gly377Ser], [Trp746Ser]).

У Центрі орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» МОЗ України пацієнтку консультувала завідувачка Центру, к. мед. н. Наталія Олександрівна Пічкур. Після додаткових обстежень було встановлено діагноз: спадкове порушення обміну речовин із групи патологій накопичення глікогену – глікогеноз II типу (хвороба Помпе).

З огляду на автосомно-рецесивний характер успадкування даного захворювання, проведено обстеження членів родини:

1. Пацієнт Н., 10 міс., сиблінг:
 - сидить при висаджуванні з 8 міс., почав повзати після 9,5 міс., самотійно сідає з 9,5 міс., встає біля опори з 10 міс.;
 - помірна м’язова гіпотонія, періостальні рефлекс, сила в ногах збережені;

Закінчення на наст. стор.

Таблиця. Диференційні діагнози, взяті до уваги при діагностуванні хвороби Помпе			
Нозологія	Характеристика	Спільні ознаки	Симптоми виключення у пацієнтки А.
Спадкові моторно-сенсорні невропатії (хвороби Шарко – Марі, Дежерина – Сотта) ¹	Прогресуюче ураження периферичних нервів із дебютом у ранньому віці та вторинними аміотрофіями	Можливий початок у ранньому віці (період новонародженості, грудний вік), наявність «степажу», порушення чутливості у стопі (зокрема, вібраційної), відсутність ахілових рефлексів, імовірні автосомно-рецесивні форми та мутації <i>de novo</i>	Залучення плечового поясу, переважання проксимальних атрофій м’язів кінцівок, збереження больової, температурної та пропріоцептивної чутливості у стопах, відсутність деформації стоп, нормальний показник активності креатинкінази, знижена швидкість проведення імпульсу в нервах
Вроджені структурні міопатії: хвороба центрального стрижня, немалінова міопатія, вроджена диспропорція типів волокон ²	Первинно-м’язовий рівень ураження (міопатії з дегенерацією м’язів)	Можливий дебют у будь-якому віці, залучення різних груп м’язів, повільне прогресування, відсутність порушень чутливості, нормальний показник активності креатинкінази, нормальна швидкість проведення імпульсу в нервах	Відсутність скелетних деформацій, контрактур, ригідності хребта (міопатія множинних міні-стрижнів, вроджена диспропорція типів м’язових волокон), птозу (немалінова, міотубулярна міопатія), порушень дихання (немалінова міопатія)
Вроджені м’язові дистрофії ³		Ранній дебют захворювання, переважання м’язової слабкості в проксимальних відділах, можливе залучення лицьової мускулатури, повільне прогресування, автосомно-рецесивний тип успадкування	Відсутність скелетних деформацій, ригідності хребта, ранніх контрактур, зниження інтелекту, судом
Прогресуючі міодистрофії: кінцірково-поясна прогресуюча міодистрофія, тип Лейдена – Мебіуса		Дебют у ранньому дитинстві, проксимальні атрофії плечового й тазового поясу з переважанням слабкості м’язів останнього, менше залучення осьової мускулатури, відсутність зниження інтелекту, автосомно-рецесивний тип успадкування, повільне прогресування	Відсутність нейросенсорної туговухості, псевдогіпертрофій, помірне підвищення активності креатинкінази, електроміографічні зміни за міопатичним типом
Дефіцит кислої мальтази, хвороба Помпе ⁴	Обмінні міопатії (хвороби накопичення)	Автосомно-рецесивний тип успадкування (необтяжений сімейний анамнез), повільне прогресування, відсутність контрактур, провідний симптом – порушення ходи із залученням різних груп м’язів, проксимальна слабкість, відсутність порушення інтелекту	Відсутність слабкості дихальних м’язів, можливий невральний компонент ураження дистальних відділів нижніх кінцівок, з асиметрією

Примітки: ¹ Parsons T.C. et al., 2019; ² Dowling J.J. et al., 2015; ³ Bertini E. et al., 2011; ⁴ ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006.

Початок на попередній стор.

- активність КФК — 1642,1 мкмоль/хвхл, лакта-тдегідрогенази (ЛДГ) — 962 мкмоль/хвхл, АЛТ — 234 мкмоль/хвхл, АСТ — 492 мкмоль/хвхл;
- після проведення дослідження DBS рівень активності α -1,4-глюкозидази — 0,0 мкмоль/годхл ($N > 2,0$);
- генетичний аналіз: дві гетерозиготні мутації с.[1129G>A], [2237G>A] (р.[Gly377Ser], [Trp746Ser]), що підтверджує наявність хвороби Помпе.

2. Батько:

- після проведення дослідження DBS рівень активності α -1,4-глюкозидази — 1,2 мкмоль/годхл ($N > 2,0$);
- генетичний аналіз: дві гетерозиготні мутації с.[1129G>A], [?] (р.[Gly377Ser], [?]), одна з яких описана при хворобі Помпе та пояснює зниження активності лізосомального ферменту в крові, проте виявлення однієї мутації недостатньо для постановки діагнозу.

3. Мати: після проведення дослідження DBS рівень активності α -1,4-глюкозидази — 3,6 мкмоль/годхл ($N > 2,0$).

Таким чином, незважаючи на низьку інформованість лікарів, можливість виявлення пацієнтів із хворобою Помпе є реальною та доступною завдяки державній програмі діагностики в Центрі орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» МОЗ України та підтримці ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Раннє виявлення хворих є вирішальним фактором для успішності специфічної замісної терапії ферментами, що забезпечується компанією на благодійних основах.

Можливості оптимізації терапії пацієнтів із хворобою Помпе на основі аналізу клінічного випадку



Завідувачка відділення неврології молодшого віку Дніпровської дитячої клінічної лікарні № 5, к. мед. н. **Ірина Василівна Македонська** представила сучасні реальні можливості допомоги пацієнтам із хворобою Помпе. Поширеність цієї патології варіює залежно від етнічної приналежності та географічного розташування. Швидко прогресуюча форма з інфантильним початком зустрічається з частотою 1 : 138 тис. у кавказьких популяціях, 1 : 50 тис. серед китайського населення та 1 : 14 тис. — осіб африканського походження. Поширеність хвороби Помпе є також високою в арабській популяції.

Незважаючи на незначну поширеність цієї хвороби накопичення, І.В. Македонська навела дані про клінічний випадок із власної практики.

Дитина П., 11 років, діагноз: глікогеноз II типу (хвороба Помпе), атипова форма.

Перинатальний анамнез: дівчинка від 2-ї вагітності, перша вагітність закінчилася пологамі, старша дитина здорова. Друга вагітність перебігала на тлі загрози переривання вагітності у 1-й половині, гострої респіраторної інфекції, гестаційної анемії. Пологи на 40-му тижні, спостерігалися слабкість пологової діяльності, передчасне відходження навколоплідних вод зеленого забарвлення. Було проведено ургентний кесарів розтин. Маса дитини при народженні — 3550 г, довжина — 54 см, за шкалою Апгар — 6/8 балів. У зв'язку з асфіксією проводили інтубацію, киснетерапію. До грудей прикладена на 3-тю добу. Була виконана вакцинація проти туберкульозу. Виписана на 8-му добу.

Анамнез захворювання: затримку розвитку мати почала помічати після 6-7-місячного віку. Приблизно в 1 рік дитина навчилася сидіти, у 13 міс. могла стояти біля опори, у 15 міс. почала ходити з підтримкою, після 2 років ходила самостійно, однак швидко втомлювалася, спотикалася, падала. Почала розмовляти в 3 роки та 2 міс., фразова мова сформувалася у 4,5 років. У 5 років словниковий набір відповідав віку, однак мова була незрозумілою у зв'язку зі слабкістю м'язів артикулярного апарату, макроглотією.

В 11 міс. при огляді невролога було встановлено: міопатичний синдром унаслідок перинатального

ураження ЦНС, затримання моторного розвитку. Призначено антихолінестеразні та вітамінні препарати, масаж та лікувальну фізкультуру.

У грудні 2011 р. (3 роки) було діагностовано множинні рабдоміоми мітрального клапана. Оглянута кардіохірургом: рабдоміоми папілярних м'язів мітрального клапана без гемодинамічних порушень, серцева недостатність 0 ступеня.

У липні 2012 р. дитину обстежено у спеціалізованому медико-генетичному центрі Харкова. Додатково до відставання у моторному та мовному розвитку виявлено зміни біохімічного дослідження крові:

- активність АСТ — 340,42 мкмоль/хвхл ($N < 48$);
- активність АЛТ — 340,42 мкмоль/хвхл ($N < 33$);
- активність КФК — 136,18 мкмоль/хвхл ($N < 228$);
- активність ЛДГ — 888,75 мкмоль/хвхл ($N < 395$);
- активність гомоцистеїну — 6,4 мкмоль/хвхл ($N < 5$).

Сформований висновок: наявний дефіцит ферментів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемія, мітохондріальна дисфункція, вроджена м'язова дистрофія; необхідно виключити порушення обміну стеролів, глікогеноз.

Станом на січень 2014 р. (у віці 6 років) у дитини розвинулася гостра респіраторна вірусна інфекція на тлі недифенційованої міопатії. Протягом наступних 5 днів стан прогресивно погіршувався, діагностовано ускладнення — полісегментарна двобічна пневмонія, інтоксикація, дихальна недостатність. У тяжкому стані (атонія, арефлексія, адинамія, відсутність самостійного дихання, відсутність ковтання) госпіталізована в Дніпровську обласну дитячу клінічну лікарню.

Поступово на тлі антибактеріальної терапії та забезпечення оксигенації апаратом штучної вентиляції легень збільшилися показники сили в кінцівках (до 3 балів у верхніх та до 2 балів у нижніх), з'явилися торпідні сухожилкові рефлексії на верхніх кінцівках.

Електроміографія (30.04.2014 р.): не виявлено ознак ураження передніх рогів, функціональна здатність м'язів знижена за первинно-м'язовим типом.

У травні 2014 р. зразок крові для дослідження методом DBS було направлено в лабораторію медичної генетики медико-генетичного відділення НДСЛ «Охматдит» МОЗ України. Через 3 тижні отримано позитивний результат: зниження активності ферменту α -глюкозидази; повторний аналіз підтвердив зниження активності ферменту, що становила 0,15 нмоль/год хмг білка ($N = 0,3-1,2$).

На підставі отриманих даних Н.О. Пічкур сформулювала висновок: має місце спадкове порушення обміну речовин із групи глікогенозів (патологій накопичення) — хвороба Помпе (глікогеноз II типу), хронічна форма. Було рекомендоване призначення алглюкозидази альфа у вигляді інфузій в дозі 20 мг/кг один раз на два тижні.

Після підписання батьками інформованої згоди в межах гуманітарної програми компанія Sanofi Genzyme («Санофі») надала алглюкозидазу альфа для ініціації інфузії під керівництвом та контролем завідувача реанімаційного відділення Дніпровської обласної дитячої клінічної лікарні Олександра Ричардовича Лацинського. Терапія переносилася без клінічно значущих побічних явищ. За час специфічного лікування в обласній лікарні стан дівчинки поліпшився, зберігається залежність від апарату штучної вентиляції легень, але збільшився час самостійного дихання вдень, може сидіти у кріслі та грати без апарату до 1,5 год, харчується самостійно, ковтання не порушене, мова поліпшилася; дифузна м'язова гіпотонія, в динаміці показники сили м'язів збільшилися до 3-4 балів у руках та до 3 балів у ногах; сформувалася контрактура в гомілково-ступневих суглобах; глибокі рефлексії з рук торпідні, з ніг не викликаються. Періодично виникали епізоди агресії, особливо по відношенню до матері, після приймання афобазолу поведінка стабілізувалася.

З метою обмеження ризику повторних інфікувань (хворіла на гострі респіраторні інфекції 1-2 рази на місяць), поліпшення емоційного стану пацієнтки та батьків після 765 днів перебування в обласній

лікарні була розглянута можливість хоспісного нагляду. З 15.12.2015 р. дівчина перебуває в домашніх умовах під наглядом спеціалістів.

У серпні 2016 р. повторно отримані позитивні результати генетичного дослідження з Австрії, діагноз хвороби Помпе підтверджено.

Цікавою є наступна динаміка: у вересні 2017 р. дівчинка могла знаходитися без апарату штучної вентиляції легень до 6 год, вночі дихала виключно за його допомогою, могла сидіти у спеціальному кріслі з підтримкою голови та бавитися іграшками, конструктором до 4 годин два рази на день. Самостійно повзала «по-пластунськи». Зберігалася дифузна гіпотонія. Показники сили в руках — 4 бали, в ногах — 3 бали. Глибокі рефлексії з рук жваві. Однак у листопаді 2017 р. на тлі гострої респіраторної інфекції виник регрес: самостійне дихання не більше за годину на добу, зниження сили.

З огляду на зменшення ефективності замісної терапії ферментами, що може бути зумовлено підвищенням титру антитіл до міозиму, було вирішено провести визначення рівня антитіл класу IgG — результат становив 800. Проведений консиліум за участю Н.О. Пічкур, І.В. Македонської, О.Р. Лацинського; прийняте рішення про поступове підвищення одноразової дози алглюкозидази альфа до 30 мг/кг: 10 інфузій по 25 мг/кг, що становило 500 мг міозиму (10 флаконів), та через 2 тижні — по 30 мг/кг, що становило 600 мг (12 флаконів).

Через місяць стан пацієнтки почав поліпшуватися, повернувся попередній рівень фізичної активності. Нині стан дівчинки стабільний.

Додатково до класичного обстеження на хворобу Помпе І.В. Македонська рекомендує визначати статус перехресно реагуючого імунологічного матеріалу (CRIM), що відображає можливість синтезу деякої кількості ферменту (CRIM-позитивний статус) або повну відсутність ферменту α -глюкозидази (CRIM-негативний статус). Визначення CRIM-статусу дозволяє зробити прогноз та розробити план ведення пацієнта з інфантильною формою хвороби Помпе. На жаль, 20-25% пацієнтів із ранньою формою є CRIM-негативними; в них екзогенна α -глюкозидаза розпізнається як чужорідна, виробляються нейтралізуючі антитіла, що пояснює гіршу відповідь на терапію алглюкозидазою альфа та необхідність призначення адекватної імуномодулювальної терапії до ініціації введення ферменту або через короткий термін після — такі заходи значно поліпшують прогноз. Показано, що CRIM-позитивні хворі є більш незалежними від інвазивної вентиляції легень, демонструють менший ризик високого титру IgG до рекомбінантної α -глюкозидази при замісній терапії ферментами без індукції імунної толерантності (Ball et al., 2012).

Загалом рекомбінантна α -глюкозидаза має деякий потенціал імуногенності, тому титр IgG необхідно визначати один раз на 3 міс. протягом перших 2 років, надалі — щорічно. При виявленні алергічної реакції або інших імуноопосередкованих процесів слід розглянути можливість частішого виявлення титру антитіл. У більшості пацієнтів антитіла до препарату з'являються в перші 3 міс. після початкової інфузії (Schoser et al., 2015).

Стосовно ефективності алглюкозидази альфа І.В. Македонська навела статистичні дані: хороша або помірна відповідь спостерігається у 91% пацієнтів — у вигляді змін показників м'язової сили та у 86% — в плані поліпшення показника функціональної життєвої ємності легень (de Vries et al., 2012).

Беззаперечними є висновки:

1. Ефект терапії рекомбінантною α -глюкозидазою є позитивним щодо виживання та затримки прогресування дихальної недостатності у пацієнтів за умови ранньої ініціації.

2. Лікування дітей та дорослих суттєво впливає на якість життя (поліпшення рухливості, зменшення потреби в респіраторній підтримці).

3. Ранній початок терапії є критичною умовою для оптимізації наслідків хвороби (van der Ploeg et al., 2007).

Підготувала **Маргарита Марчук**

Хронічний больовий синдром: комплексний підхід до діагностики та лікування

На сьогодні питання хронічного больового синдрому (ХБС) стає дедалі актуальнішим. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХБС (без урахування онкологічних захворювань) становить не менше ніж 40% дорослого населення, і показник має тенденцію до неухильного зростання. Професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н. Олена Олександрівна Хаустова підняла це питання у доповіді «Проблеми хронічного болю у пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями» в межах науково-практичної конференції з міжнародною участю «Психосоматична медицина: наука і практика», яка відбулася у квітні 2019 року в Києві.

ХБС — це неприємне чуттєве та емоційне переживання, що виникає внаслідок наявного або потенційного пошкодження тканини і триває понад 12 тижнів. Концептуальна модель болю є багатофакторною та включає (Loeser, 1982):

- ноцицепцію (подрозрінення периферичних нервових рецепторів);
- сприйняття (безпосереднє відчуття болю);
- страждання (переживання болю);
- больову поведінку.

Тривалий біль призводить до катастрофізації стану та, як наслідок, — до інтенсивнішого відчуття симптомів і замикає хибне коло з формуванням депресії (James et al., 2011). За шкалою катастрофізації болю (PCS), у більшості випадків пацієнти із ХБС переживають стан безнадії, постійні роздуми, депресивні розлади й тривогу. Найчастіше такі хворі не відчувають соціальної підтримки та є некомпаснтними, що призводить до уповільнення процесу видужання та формування залежності від знеболювальних препаратів і антипсихотиків. Родинна підтримка є надзвичайно важливою, адже заперечення та несприйняття близьким оточенням симптомів хворого спричиняє укріплення больових відчуттів та укорінення депресії (Авраменко, 2016).

Тривала депресія протягом життя може призводити до формування фіброміалгій, а пароксизмальні епізоди депресії частіше за все супроводжуються болем у грудях та тазовим болем (Fietta, Manganelli, 2007; Aguglia et al., 2011).

При веденні пацієнта із хронічним болем лікар має застосовувати медикаментозні та немедикаментозні засоби, а також відштовхуватись від наявності тих чи інших компонентів болю та рівня оперантної поведінки. Професор зупинилася на важливих компонентах хронічного болю, як-то перцептивний, емоційний, когнітивний, поведінковий.

З огляду на це опорними точками при виборі терапії ХБС мають бути:

- скринінг психіатричних та наркологічних розладів;
- визначення наявності депресії та когнітивних порушень;
- максимально раннє повернення до комфортного повсякденного життя, трудової діяльності;
- уникнення приймання анальгетиків, седативних препаратів на регулярній основі та з підвищенням доз;
- антидепресивне та прокогнітивне лікування;
- фізіотерапія;
- оцінка впливу сім'ї на «оперантну поведінку», психосоціальні втручання;
- когнітивно-поведінкова терапія;
- суворе виконання рекомендацій лікаря.

Важливою метою лікування ХБС є повернення пацієнтові належної якості життя та уникання надмірного використання анальгетиків і седативних засобів.

Щодо немедикаментозних засобів терапії хронічного болю, слід виділити наступні способи регулювання емоцій:

1. **Включення уваги.** Даний метод направлений на переключення уваги пацієнта після виникнення болю та негативних емоцій.

2. **Когнітивні зміни.** Разом із психотерапевтом пацієнт проводить когнітивну переоцінку свого стану, щоб навчитись жити з болем. Це допомагає уникнути депресії, суїцидальних думок та нав'язливих станів.

3. **Модуляція відповіді.** За допомогою когнітивно-поведінкової терапії пацієнт вчиться зменшувати потенційну напругу, спричинену хронічним болем.

При веденні пацієнтів із ХБС серед медикаментозних методів терапії важливе місце посідають селективні інгібітори зворотного

захоплення серотоніну (СІЗЗС). Лікарські засоби цієї групи не лише стимулюють редукцію болю, але й позитивно впливають на його когнітивну складову. До появи СІЗЗС препаратами вибору були трициклічні антидепресанти (ТЦА), а саме амітриптилін, іміпрамін та нор-триптилін, що використовували як допоміжний компонент у лікуванні невropатичного болю. Вони чинили пряму анальгетичну дію, посилювали вплив опіоїдів та покращували настрої незалежно від знеболювального ефекту.

Чи є місце ТЦА у лікуванні ХБС сьогодні та яку нішу вони займають? Для того щоб визначити доцільність призначення ТЦА, необхідно встановити рівень С-реактивного білка (СРБ). Цей маркер системного запалення виступає індикатором майбутньої відповіді на терапію. Якщо СРБ <1 мг/л, це є предиктором хорошої відповіді на СІЗЗС, натомість при значній його концентрації ТЦА демонструватимуть вищу ефективність. Зручним є те, що показник СРБ — високочутливий біомаркер, доступний на всіх рівнях медико-санітарної допомоги, а його рівень не залежить від приймання їжі та може бути отриманий у будь-який час доби (Uher et al., 2014).

Однак відомо, що застосування лише СІЗЗС не завжди позбавляє пацієнта хронічного болю, а підвищення дози асоційоване з виникненням небажаних ефектів. У такому разі найкращим рішенням стане призначення препарату, що впливатиме на іншу ланку патогенезу та відрізнятиметься за механізмом дії. Таким лікарським засобом може стати тразодон. На відміну від інших антидепресантів, тразодон не асоційований із побічними явищами, як-то пріапізм, збільшення маси тіла, ажитація, безсоння, антихолінергічний ефект, погіршення функції печінки та серця тощо.

Clouse 1987 р. довів ефективність тразодону в лікуванні ХБС. Дана молекула здатна впливати на стресорний та афективний компонент болю. Досягається це за рахунок того, що тразодон є не лише інгібітором зворотного захоплення серотоніну, але й антагоністом 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}-рецепторів, активізація яких зазвичай пов'язана з появою безсоння, тривоги, психомоторного збудження та змін статевої функції. Тразодон застосовують також для лікування фіброміалгії, діабетичної невropатії та мігрені.

На українському фармацевтичному ринку молекула тразодону представлена препаратом **Триттіко (компанія «Ділео Фарма»)**. За своєю структурою Триттіко є антидепресантом комплексної дії, який належить до класу триазолопединів та значно відрізняється за своїм хімічним складом від решти антидепресивних засобів.

На відміну від інших психотропних препаратів, Триттіко позбавлений антихолінергічної активності, тому не виявляє типового для ТЦА впливу на функцію серця та не призводить до гіпотензії. Препарат ефективний при порушеннях сну, адже має здатність збільшувати тривалість глибокого (повільнохвильового) сну, не порушуючи при цьому його архітектури. У пацієнтів психіатричного стаціонара Триттіко виявився ефективнішим за кветіапін щодо збільшення тривалості та поліпшення якості сну (Tanimukai et al., 2013).

Триттіко послаблює психічну залежність від алкоголю у період абстинентного синдрому в осіб, що страждають на алкоголізм. Також він ефективний у лікуванні тривожно-депресивних станів і порушень сну при абстинентному синдромі у хворих, які мають залежність від бензодіазепіну. В цьому випадку препарат призначають у дозі 50–200 мг/добу (Jaffer et al., 2017).

Ще однією нішою застосування тразодону (Триттіко) є лікування деменції. Завдяки цьому

було відмічено, що препарат має здатність впливати на когнітивний компонент болю. Ще 1990 р. Fudge встановив, що тразодон значно поліпшує об'єктивні параметри пам'яті. Застосування Триттіко у пацієнтів із лобно-скроневою деменцією у дозі 150–600 мг/добу сприяє помітному зниженню збудження, проявів депресії, роздратування та порушень харчової поведінки.

При використанні препарату в формі таблеток модифікованого вивільнення терапевтичну добову дозу слід приймати один раз на добу перед сном. В осіб похилого віку максимальна переносима доза складає 300–400 мг/добу. Молоді пацієнти краще переносять вищі дози — 600 мг/добу.

Таким чином, можна дійти наступних висновків:

1. Майже кожен другий пацієнт, що звернувся по медичну допомогу, страждає на ХБС.
2. При веденні осіб із ХБС слід застосовувати патогенетичний вплив на різні компоненти болю (перцептивний, емоційний, когнітивний, поведінковий) за допомогою як медикаментозних так і немедикаментозних засобів.
3. Доведена 1987 р. ефективність тразодону (Триттіко) в лікуванні ХБС була пізніше неодноразово підтверджена на практиці.
4. Триттіко — мультимодальний антидепресант, що зумовлює широкий спектр його фармакологічної дії.



О.О. Хаустова

5. Показаннями до призначення препарату Триттіко є:

- депресивний розлад (150–600 мг/добу);
 - ХБС — застосовують у складі комплексної терапії (150–300 мг/добу);
 - порушення якості та тривалості сну (50 мг/добу);
 - абстинентний синдром у хворих, що страждають на алкогольну залежність (50–200 мг/добу);
 - емоційні та поведінкові порушення при хворобі Альцгеймера (150–600 мг/добу).
6. Триттіко добре переноситься у терапевтичних дозах та має позитивний вплив на якість життя.

Підготувала **Іванна Лемкалович**



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 Триттіко.
Триттіко є похідним триазолопідину. Ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою й порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрої, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів Триттіко 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. Триттіко 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 Веккіо Дел Пінкоккіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія.
Р.П. МОЗ України для Триттіко 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-EMITTU». Article in CNS spectrums. — December 2014.
2. Sheehan DV, Cntr HA., Gossen ER 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. Eva Ceskova. Чешский опыт лечения депрессии тразодоном // МНЖ. — 2013. — № 7 (61). — С. 161-162.
6. Fagiolini A. et al. Reducing Trazodone for the treatment of major depressive disorder // CNS Drugs. — 2012. — 26. — 1033-1049.

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

ANGELINI

Фабразим®

(1 мг/кг/кожні 2 тижні)

10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результат десятирічної ферментозамісної терапії з використанням агалсидази бета у пацієнтів із хворобою Фабрі¹:



ЛІКУЙТЕ ХВОРОБУ
ФАБРІ У ДОЗУВАННІ

1 мг/кг

КОЖНІ
2 ТИЖНІ

- У **81 %** пацієнтів (42/52) не було жодних серйозних побічних реакцій* протягом інтервалу лікування
- **94 %** пацієнтів (49/52) залишилися живими наприкінці періоду дослідження
- Найкращий ефект від лікування одержали пацієнти, які розпочали його раніше і з меншим ураженням нирок




Фабразим®
агалсидаза бета

SANOFI GENZYME 

Інформація про лікарський засіб Фабразим®

Склад: діюча речовина: агалсидаза бета допоміжні речовини: маніт (Е 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат. **Лікарська форма.** Порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій. **Показання.** Фабразим® призначають для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактосидази А). **Протипоказання.** Небезпечно для життя підвищена чутливість (анафілактоїдна реакція) до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії з іншими препаратами та впливу на обмін речовин in vitro не проводились. Несумісність з іншими лікарськими засобами. Через відсутність досліджень на сумісність з іншими препаратами не можна змішувати і вводити Фабразим® разом з іншими лікарськими засобами. **Особливості застосування.** Імуногенність. Через те що агалсидаза бета (h-GAL) є рекомбінантним білком, можливий розвиток антитіл імуноглобуліну G у пацієнтів з низькою або відсутньою ферментною активністю. **Реакції, пов'язані з інфузіями.** У пацієнтів з антитілами до агалсидази бета більша вірогідність виникнення реакції, пов'язаної з введенням препарату, що проявляється будь-якою побічною реакцією в день введення препарату. **Реакції гіперчутливості.** Можливі прояви алергічної реакції через підвищену чутливість до компонентів препарату, який є протеїновим продуктом, що вводиться внутрішньовенним шляхом. **Застосування в період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Дані про застосування агалсидази бета вагітним жінкам відсутні. **Годування груддю.** Агалсидаза бета може виводитись разом з грудним молоком. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Препарат Фабразим® може виявляти невеликий вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами, який проявляється в день прийому препарату і пов'язаний із можливим виникненням запаморочення, сонливості, вертиго і синкопе. **Спосіб застосування та дози.** Лікування Фабразим® слід проводити під наглядом терапевта, який має досвід у лікуванні хвороби Фабрі або інших спадкових хвороб обміну речовин. **Дозування.** Рекомендована доза Фабразим® становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на два тижні. **Передозування.** Випадки передозування невідомі. **Побічні реакції.** До небажаних явищ, які виникають дуже часто, належать озноб, пірексія, відчуття холоду, нудота, блювання, головний біль та парестезія. У 67 % пацієнтів виникала хоча б одна небажана реакція, пов'язана із інфузією. У період постмаркетингового спостереження були повідомлення про виникнення анафілактоїдних реакцій.

Інформація надана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 2352 від 28.11.2019.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

* Хронічний діаліз, трансплантація нирки, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серйозні ураження серця, інсульт, смерть.

1. Germain D, et al. J Med Genetics. 2015;52(5):353-358.
GZEA.FABR.18.02.0091(2)
23 грудня 2019 року

Даний матеріал підготовлено на основі матеріалу SAGLB.FABR.17.01.0057a. Всі права на зміст матеріалу (включно з правами на фотозображення) захищені та належать Genzyme Corporation.

З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ	
Гастробезпека терапії нестероїдними протизапальними препаратами у пацієнтів із ревматичними захворюваннями	2
Майстер-клас для лікаря з діагностування хвороби Помпе: аналіз клінічних випадків	5
Хронічний больовий синдром: комплексний підхід до діагностики та лікування	7
Гіпоталамічні та гіпотиреоїдні розлади під клінічними масками неврологічних проявів	12
Ішемічні та травматичні пошкодження мозку: від нейропротекції до нейровідновлення	14
Біль у спині: раціональний менеджмент у ХХІ столітті	17
Що ми знаємо про терапію пацієнтів із судинними когнітивними порушеннями?	18
Нові можливості терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу	20
«Реанімаційні заходи» для нейрона в умовах ішемічного каскаду	22
Сучасні досягнення у сфері діагностики й лікування нейродегенеративних захворювань та рухових порушень	24
Екстрапірамідні розлади: сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування паркінсонізму	26
Інновації в терапії розсіяного склерозу	28
Підгострий біль у спині: підходи до фармакотерапії як профілактика хронізації болю	32
Оновлені настанови Європейської академії неврології щодо невралгії трійчастого нерва	35
Місце імуноглобулінів у лікуванні осіб з аутоімунними та вірусними захворюваннями за наявності неврологічного дефіциту	37
Церебрум композитум Н: патогенетичні біорегуляційні можливості в дитячій неврології	39
Настанови з діагностики та лікування прогресивної атаксії	44
ПСИХІАТРІЯ	
Лікування тривожних розладів у пацієнтів із коморбідним біполярним афективним розладом	30
ПСИХОТЕРАПІЯ	
Трансовые методы в практике психотерапевта: аналитический обзор Д.В. Русланов	40
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Хвороба Фабрі, ранній інсульт та больові феномени: що спільного?	19
Дулоксетин: сфера застосування та особливості призначення при різних патологічних станах	33



Група компаній «Кусум» вітає друзів та партнерів із прийдешніми новорічними святами!

Зичимо вам міцного здоров'я, родинного щастя та затишку в домішках. Нехай новий рік буде багатим на яскраві враження та емоції, що допоможуть досягти творчих успіхів, нових звершень і професійних перемог. Миру й злагоди вам, процвітання та плідного розвитку!

Із Новим роком та Різдвом Христовим!

ПРЕСС-РЕЛИЗ



Совместный проект компании «ОРИОН ФАРМА» (Финляндия) и группы компаний «КУСУМ» (Украина) в области возрастных заболеваний ЦНС

«ОРИОН ФАРМА» – ведущая компания в области здравоохранения в Финляндии (www.orion.fi) и группа компаний «КУСУМ» – один из наиболее динамично развивающихся фармацевтических производителей в Украине (www.kusum.ua) начали совместный проект по развитию технологий лечения Болезни Паркинсона в Украине. В рамках подписанного соглашения ООО «КУСУМ ФАРМ» запускает производство препарата КОНФУНДУС ТРИО, производимого из балка таблеток, которые содержат леводопу, карбидопу и энтакапон, выпускаемые компанией «ОРИОН ФАРМА» в Финляндии.

ЭНТАКАПОН, ключевое составляющее комбинации КОНФУНДУС ТРИО, был изобретен компанией «ОРИОН» в конце 90-х гг. Запуск препарата ЭНТАКАПОН, а затем и комбинированного средства СТАЛЕВО позволил значительно улучшить биодоступность леводопы¹ и качественно изменить уровень жизни пациентов с Болезнью Паркинсона².

В 2003 г. комбинация леводопы, карбидопы и энтакапона была запатентована и позднее зарегистрирована компанией «ОРИОН» в ЕС³ под названием СТАЛЕВО. Препарат стал одним из самых значимых и эффективных продуктов для терапии этого заболевания⁴.

Перемещение части производственного процесса с завода компании «ОРИОН» на таковой группы компаний «КУСУМ», который расположен в г. Сумы (Украина), позволит снизить себестоимость продукции. Это в свою очередь положительно скажется на доступности комбинированной леводопосодержащей терапии для пациентов с Болезнью Паркинсона.

«ОРИОН» и «КУСУМ» совместно ведут продвижение продукта и работы, связанные с развитием технологий терапии возрастных заболеваний ЦНС.

¹ Gordin et al., 2003.
² Stocchi, 2002; Rinne et al. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations // Neurology, 1998; 51 (5): P 1309-1314.
³ Регистрация в Европейском Союзе № EMEA/H/C/000511 от 17.10.2003.
⁴ Brooks et al. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease // J Neural Transm, 2008; 115 (6): P. 843-849.

ЦЕ ЇЇ ДВА КРОКИ ДО МЕТИ

Дія препарату Лемтрада —
у кожній значущій миті її життя



Показання

Препарат ЛЕМТРАДА показаний для застосування у дорослих пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (RRPS), у яких спостерігається активний перебіг захворювання за клінічними ознаками або даними візуалізуючих обстежень.¹

ЛЕМТРАДА
алемтузумаб^{12мг}
В/В

Гіпоталамічні та гіпотиреоїдні розлади під клінічними масками неврологічних проявів

У вересні 2019 р. відбулася наукова зустріч, організована Асоціацією неврологів Києва, де було детально розглянуто питання нейроендокринологічних проявів у практиці лікаря. До вашої уваги представлено огляд доповідей, в яких було дано відповіді на важливі запитання: «Що стоїть за терміном вегетосудинної дистонії та як вона пов'язана з дисфункцією гіпоталамусу?», «Як хронічний стрес впливає на баланс медіаторних систем та ендокринну регуляцію?» і «Як гіпотиреоз впливає на центральну нервову систему?».

Дисфункція гіпоталамусу як нейроендокринологічна проблема



Вікторія Миколаївна Пилипенко, к. мед. н., доцент кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), провела екскурс у клінічні питання щодо нозологічної одиниці «Дисфункція гіпоталамусу, не класифікована в інших рубриках» (код за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду — E23.3; синоніми: нейроендокриннообмінний синдром, диспітuitarизм, дієнцезальний синдром, юнацький базопфілізм, гіпоталамічний синдром). За словами спікера, пусковим фактором гіпоталамічної дисфункції є генетична особливість, що призводить до порушення синтезу нейромедіаторів — ендорфіну, серотоніну, норадреналіну, дофаміну, γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у ЦНС.

Гіпоталамус є своєрідним «диригентом» — його роль пов'язана із забезпеченням нормального функціонування організму шляхом регуляції ендокринної системи, енергетичного обміну, гомеостазу та запуску стрес-лімітувальних систем як адаптаційної відповіді.

До основних центральних стрес-лімітувальних систем відносять:

- ГАМК-ергічну (гальмівний вплив на нейрони головного та спинного мозку);
- опіоїд-ергічну (об'єднує нейрони в гіпоталамусі, секреторні клітини в гіпофізі — продукують опіоїдні пептиди, мають гальмівну дію).

Тривалий стрес сприяє активації ГАМК-трансамінази та виснаження ГАМК як нейромедіатора (таблиця). Розвивається дистрес, що проявляється у вигляді вегетативного пароксизму з порушенням центра симпатичної та парасимпатичної нервової системи з наступним розладом когнітивного та психоемоційного стану, терморегуляції, емоційного контролю апетиту, тону судин. Вегетативна та нейроциркуляторна дистонія не є окремими захворюваннями, вони відображають гіпоталамічну дисфункцію з порушенням взаємозв'язку центральних і периферичних ендокринних залоз.

На думку В.М. Пилипенко, до розвитку дефіциту ГАМК також призводять: деякі хімічні речовини, пластифікатори, пестициди, харчові барвники, фунгіциди, рослинні естрогени, довготривалий вплив інкорпорації радіонуклідів стронцію та цезію; дефіцит глутаміну, вітамінів B₁, B₆, заліза, цинку, марганцю, магнію, фолієвої кислоти, сірковмісної амінокислоти таурину.

Систематичний стрес та знижений рівень ГАМК є причиною:

1. Зменшення секреції мелатоніну, як наслідок — депресії, порушення циркадних ритмів, спаду активності щитоподібної залози, тиреомусу — знижується функціональність фагоцитів та Т-лімфоцитів.
2. Зростання рівня глюкокортикоїдів, як наслідок — підвищення синтезу вуглеводів, зниження чутливості до інсуліну (стероїдний діабет); пригнічення реакцій запалення, зменшення утворення антитіл, активності фагоцитів; гальмування реабсорбції води в ниркових канальцях (опосередкованої мінералокортикоїдами), затримка натрію, екскреція K, Ca, P; лептинорезистентність; порушення всмоктування вітаміну D у кишківнику та ліпідного обміну, синтезу статевих гормонів, проведення нервових імпульсів; гальмування синтезу мукополісахаридів та лужної фосфатази; блокування синтезу тестостерону.
3. Зниження вмісту протеїну p53 та кіспептину-54 (метастину), що відповідають за захист від онкологічних процесів.
4. Надлишку андрогенів надниркових залоз, наслідком чого є:
 - у жінок: ароматизація андрогенів до естрогенів, інгібування синтезу фолікулостимулювального та рецепторів до лютеїнізуючого гормону — надлишкове утворення фолікулів, що не дозрівають; недостатність лютеїнової фази, атрезія фолікула (синдром полікістозу яєчників); гірсутизм, акне, себорея, зниження рецепторної чутливості до прогестерону, склеротичні зміни судин ендометрію та хорину, посилення синтезу пролактину, інсулінорезистентність, ожиріння;
 - у чоловіків: надмірна ароматизація андрогенів до естрогенів — гінекомастія; інгібування синтезу фолікулостимулювального, рецепторів до лютеїнізуючого гормону, склерозування тестикул, сім'яних канальців — гальмування сперматогенезу, азооспермія, безпліддя; зниження експресії компонентів рецепторів до тестостерону — імпотенція; посилення синтезу пролактину — гінекомастія, гіпогонадізм.
5. Збільшення синтезу та екскреції пролактину, як наслідок — зниження продукції адипонектину, інтерлейкіну-6; посилення секреції лептину, що підвищує формування зрілих адипоцитів, впливає на диференціювання білих, бурих адипоцитів, викликає гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, дисліпідемію, порушення вивільнення фолікулостимулювального та лютеїнізуючого гормонів, безпліддя.

Ожиріння є поширеним проявом гіпоталамічної дисфункції. Слід пам'ятати, що жирова тканина є ендокринно активним органом, що синтезує андрогени та естрогени. При підвищенні індексу маси тіла на 1 вміст тестостерону підвищується на 0,06 нмоль/л. Зростання рівня тестостерону є предиктором гіперпластичних процесів у простаті, а естрогенів — гіперпластичних процесів в ендометрії, мастопатії, раку молочної залози, гінекомастії у чоловіків.

На додаток, Вікторія Миколаївна навела перелік діагностичних обстежень при підозрі на наявність гіпоталамічної дисфункції. Так, необхідно зібрати сімейний анамнез і визначити поліморфізм генів ферментів фоліатного циклу, як-то метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHF), метіонін-синтаза (MTR), метіонін-синтаза-редуктаза (MTRR). Також важливими є антропометрія та вимір артеріального тиску. Крім того, потрібно встановити вміст глюкози крові натще та постпрандіально, глікозилюваного гемоглобіну, електролітів (калій, натрій, кальцій, магній), провести біохімічний аналіз крові, ліпідограму, визначити рівень гомоцистеїну. Варто виконати і дослідження гормонів: рівня кортизолу (вранці з 6:00 до 8:00 або в добовій сечі), пролактину, дегідроепіандростерону, лютеїнізуючого та фолікулостимулювального гормонів, прогестерону, С-пептиду; індекс НОМА (вміст глюкози венозної крові $\times$ вміст інсуліну венозної крові / 22,5, результат $\geq 2,5$ свідчить про інсулінорезистентність); рівня тиреотропного гормону, вільного тироксину (ТТ4), інсуліноподібного фактора росту 1, лептину, вітаміну D. Проведення тестів на глюкозотолерантність, малого дексаметазонального, тесту з аденкортикотропним гормоном також необхідне.

Диференційну діагностику проводять за такими нозологіями:

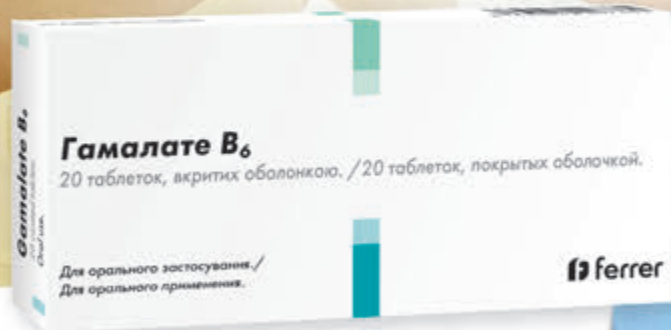
- ендогенний гіперадренокортицизм;
- синдром гіперпролактинемії;
- екзогенно-конституціональне ожиріння;
- цукровий діабет 1-го типу;
- синдром гіперандрогенії;
- метаболічний синдром;
- порушення функції щитоподібної залози;
- артеріальна гіпертензія ендокринної етіології.

Насамкінець В.М. Пилипенко представила основні принципи терапії гіпоталамічної дисфункції:

1. Нормалізація функції щитоподібної залози, ліквідація йододефіциту.
2. Корекція недостатності дофаміну та ГАМК, вітаміну B₆, наприклад, за рахунок приймання препарату Гамалате B₆ (магнію глутамату гідробромід, ГАМК, γ -аміно- β -оксимасляна кислота [ГАБОМ], вітамін B₆) по 1-2 таблетки 2-3 рази на день протягом 3-4 тижнів або препаратів Магне-B₆ (магнію лактат, магнію підоліат, вітамін B₆) упродовж 3 тижнів та Амінолону (ГАМК).
3. Призначення препаратів цитіколіну (Сомазина) по 500 мг/добу 3-4 тижні, а також фолієвої кислоти у максимальних дозах.
4. Додавання вітаміну D (як-то риб'ячий жир) по 500-1000 мг/добу.
5. Нормалізація режиму праці та сну, санація вогнищ хронічної інфекції.

Гамалате® B₆ Допоможе відновити рівновагу

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



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

Фармакологічна група. Посилуючий та нормуючий засіб. Код АТХ N06B X. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астії з проявами емоційної лабільності, порушення концентрації уваги та пам'яті, депресії та астії, низької здатності до адаптації. Побічні реакції. При застосуванні у високій дозі можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції доз. Не виключена поява алергічних реакцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату у хворих на хронічну печінкову недостатність, гідроксидну гідроксидну хворобу 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 симпозиумах з медичної тематики.



Гіпотиреоз під клінічними масками
неспецифічних неврологічних розладів



Марина Анатоліївна Тріщинська, д. мед. н., доцент кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), у своїй доповіді пов'язала патогенез вегетативних порушень з ураженням малих та крупних судин (артеріопатіями), що проявляється лакунарними інфарктами, лейкоареозом, територіальними інфарктами в лобно-підкіркових системах. Лекторка зазначила, що із клінічного погляду можна визначити наявність ознак початкових проявів або хронічної ішемії мозку, депресії, тривожних розладів, соматичної патології.

Гіпотиреоз, з іншого боку, спричиняє гальмування обмінних процесів, зниження активності окисно-відновних реакцій, накопичення у тканинах глікопротеїдів (глікозаміноглікани, гіалуронова кислота), які мають гідрофільні властивості та призводять до слизового набряку (мікседеми). З огляду на патогенез виділяють первинний (тиреогенний), вторинний (гіпофізарний), третинний (гіпоталамічний), тканинний (периферичний, транспортний) гіпотиреоз. За ступенем тяжкості – латентний, маніфестний та ускладнений.

Головний мозок надзвичайно чутливий до дефіциту гормонів щитоподібної залози, оскільки наслідками гіпотиреозу є:

- зниження швидкості кровотоку;
- пригнічення анаболічних процесів, метаболізму глюкози;
- зміни синаптичної передачі, в якій беруть участь тиреоїдні гормони (норадренергічна та серетонінергічна трансмісія).

Гіпотиреоїдна енцефалопатія проявляється клінічно у вигляді загальмованості, запаморочення, зниження соціальної адаптації, інтелектуальних порушень: зменшення тропності мислення, об'єму короткочасної пам'яті. Загалом зазначені симптоми можна згрупувати на такі синдроми ураження ЦНС при гіпотиреозі:

- астенодепресивний (емоційна в'ялість, апатія, зменшення ініціативності, плаксивість, психічна та моторна загальмованість);
- астено-іпохондричний (тривожно-лабільний настрій, підвищена фіксація на власних відчуттях);
- диссомнічні розлади (патологічна сонливість, порушення нічного сну, відсутність відчуття відпочинку після сну).

Слід зазначити, що на тлі аспонтанної поведінки можуть виникати психози (шизофреноподібні, маніакально-депресивні), мікседематозний делірій (деліріозно-галюцинаторний психоз) та параноїдальні стани.

Грунтуючись на доповіді М.А. Тріщинської, до інших проявів гіпотиреозу можна також віднести: міопатію – міалгії, слабкість проксимальних м'язів (переважно у тазовому поясі), підвищення

Таблиця. Фізіологічна дія нейромедіаторів		
Нейромедіатор	Дія	Взаємодія
Ацетилхолін	Поліпшує пам'ять та сприяє навчанню	↑ кортиколіберин ↑ фолікулостимулювальний, лютеїнізувальний гормон ↑ пролактин
Дофамін	Відповідає за емоційний стан, апетит, статевий потяг, жвавість та рухливість	↑ фолікулостимулювальний, лютеїнізувальний гормон ↓ пролактин ↓ кортиколіберин
Норадреналін	Впливає на жвавість, збудження та емоційний настрій	↑ фолікулостимулювальний, лютеїнізувальний гормон ↑ тиреотропний гормон ↓ кортиколіберин
Серотонін	Відповідає за емоційний стан, апетит, емоційну рівновагу та управління мотивацією	↑ кортиколіберин ↑ лептин ↑ пролактин
Гамма-аміномасляна кислота	Впливає на сенсорно-моторну функцію, пам'ять, увагу, психоемоційну рівновагу, циркадний ритм гормонів, баланс між збудженням та гальмуванням	↑ мелатонін ↑ фолікулостимулювальний, лютеїнізувальний гормон ↓ кортиколіберин ↓ пролактин
Глутамат	Збуджувальний нейромедіатор, призводить до апоптозу клітин, інсулінорезистентності мозку та загибелі нейронів, клітин ендокринних залоз (щитоподібної, статевих, β-клітини підшлункової)	
Примітки: ↑ – підвищує продукцію; ↓ – знижує продукцію.		

втомлюваності, атрофію, псевдогіпертрофію, кramпi, фібриляції; мозочкову атаксію (статична та динамічна атаксія, порушення координації рухів, запаморочення); ураження периферичної нервової системи, як-то невропатія зорового, лицевого, слухового нерва, дистальна сенсорна або моторна поліневропатія (аксональна чи демієлінізувальна); ураження вегетативної нервової системи (синдром Бернара – Горнера); дизартрію, диплопію.

Тому обґрунтованим є призначення препаратів, що містять:

- цитидину монофосфат (активує синтез фосфоліпідів – сприяє регенерації аксонів; активує синтез сфінгомієліну – зумовлює відновлення мієлінової оболонки, є попередником нуклеїнових кислот, підвищує стійкість нейронів в умовах гіпоксії);
- уридину трифосфат (є сигнальною молекулою для регенерації шванівських клітин мієлінової оболонки, посилює гліколіз, діє як джерело енергії у процесі скорочення м'язів).

Тож поєднання дії цитидину монофосфату та уридину трифосфату в препараті Нуклео Ц.М.Ф. Форте сприяє регенерації мієлінової оболонки, правильному проведенню нервового збудження та відновленню м'язової трофіки.

За словами доповідачки, додатково були проведені дослідження із застосуванням Нуклео Ц.М.Ф. Форте при синдромі карпального каналу, що супроводжувався больовим синдромом. Виявлено,

що препарат прискорює відновлення мієлінової оболонки зокрема та нерву загалом, а також додатково приє зменшенню больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою з 8 до 2 балів.

Підсумовуючи доповідь, М.А. Тріщинська зазначила, що при гіпотиреозі мають бути застосовані препарати ГАМК, ГАБОМ, магнію глутамату гідроброміду та вітаміну В₆ (піридоксину гідрохлориду). ГАМК виконує нейротрансмітерну функцію, бере участь у клітинному диханні та окислативному фосфорилуванні, сприяє з'єднанню певних амінокислот (лейцин, аланін, фенілаланін) у білки, задіяна в оксигенації головного мозку. До того ж ГАМК здатна перетворюватися на ГАБОМ, що поліпшує пам'ять і здатність до навчання, та аспарагінову кислоту, що утворює в мозку субстрат для циклу Кребса. Магнію глутамату гідробромід містить глутамінову кислоту та сполуку магнію із бромом у формі хелату – це сприяє зменшенню стимуляції та чинить м'який седативний ефект.

Комбінація вказаних вище компонентів представлена у препараті Гамалате В₆, що виробляється в Іспанії та наявний на ринку України завдяки роботі компанії «Феррер Інтернаціональ».

Підготувала **Маргарита Марчук**



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

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

Ішемічні та травматичні пошкодження мозку: від нейропротекції до нейровідновлення

Незважаючи на різні причини та умови виникнення, черепно-мозкові травми (ЧМТ) та інсульти мають спільні патогенетичні механізми ураження тканини головного мозку (ГМ). Пропонуємо вашій увазі дискусію щодо факторів, які провокують загибель нейронів, а також можливостей захисту та відновлення клітин ГМ при інсульті й ЧМТ. Наші журналісти обговорили зазначені проблеми з учасниками XI науково-практичної конференції «Нейросимпозіум», що відбулася 10-12 вересня 2019 р. в Одесі: президент Асоціації анестезіологів України, лікар-анестезіолог, д. мед. н., професор Сергій Олександрович Дубров (С.Д.), завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, лікар-невролог, д. мед. н., професор Михайло Михайлович Орос (М.О.), доцент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, лікар-невролог, к. мед. н. Юрій Іванович Горанський (Ю.Г.).

Що спільного у патогенезі пошкодження ГМ при інсульті та ЧМТ?

Ред.: При інсульті ініціальною ланкою механізму пошкодження тканин ГМ є зниження або повне припинення кровопостачання, найчастіше – внаслідок тромбозу, емболії або розриву судини. При ЧМТ первинні пошкодження спричинені безпосереднім впливом травмувальних сил на кістки черепа, мозкові оболонки та тканину, судини ГМ і лікворну систему. Наступні події в обох випадках розвиваються переважно за сценарієм «ішемічного каскаду», що включає такі етапи (Bramlett, Dietrich, 2004; Черешнев та співавт., 2014):

- зниження мозкового кровотоку, кисневе голодування та зменшення швидкості аеробного синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), активація

анаеробного синтезу АТФ із накопиченням лактату (ацидоз);

- порушення функцій мембранних іонних насосів через дефіцит АТФ, деполяризація мембран і накопичення у клітинах натрію та кальцію, активація глутаматних N-метил-D-аспартатних (NMDA) рецепторів;

- надлишкова продукція глутамату й глутаматна ексайтотоксичність, яка спричиняє додатковий приток кальцію в нейрони;

- активація ферментів (протеаз, ендонуклеаз, ліпаз, зокрема мембранних фосфоліпаз) та дисфункція мітохондрій через надлишок внутрішньоклітинного кальцію, дезінтеграція мембран;

- підвищення генерації активних форм кисню (АФК), активація вільнорадикальних процесів, зокрема перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), розвиток оксидантного стресу;

- некроз, апоптоз нейронів;
- виділення гліальними клітинами цитокінів та розвиток локального запалення, яке веде до мікрovasкулярних порушень, пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, аутоімунних реакцій — віддалених наслідків, які можуть зберігатися тривалий час та сприяти прогресуванню дифузного пошкодження тканин ГМ.

ГМ є дуже чутливим до гіпоксії. У центральній зоні ішемії зміни є незворотними вже протягом 5-8 хвилин із моменту припинення кровотоку. Протягом кількох наступних годин центральна зона інфаркту залишається оточеною зоною «ішемічної напівтіні» (пенумбри), в якій нейрони життєздатні, але не функціонують — у них спостерігаються депресія енергетичного метаболізму та повне біоелектричне мовчання. Тривалість існування зони пенумбри індивідуальна, але протягом перших 3-6 годин після початку ішемії лікувальні заходи є найефективнішими. Інтенсивна терапія гострої церебральної ішемії включає підтримку вітальних функцій, заходи для поліпшення перфузії, нейропротекцію та превентивні методи (антикоагулянти, антиагреганти, статини тощо).

 Яку роль у патогенезі ішемічного ураження тканин ГМ відіграють клітинні мембрани?

Пед.: Для мембран нейронів та гліальних клітин характерний активний метаболізм, пов'язаний із діяльністю ферментних комплексів. Клітинні мембрани нейронів здатні генерувати біопотенціали та проводити нервові імпульси. Найважливішим компонентом мембран є фосфоліпіди — фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, сфінгомієлін тощо. Ці сполуки постійно синтезуються у клітині, забезпечуючи швидку репарацію та стабільність клітинних мембран. Пошкодження нейрональних мембран і зниження пулу фосфоліпідів відіграють провідну роль у розвитку різних патологічних станів, зокрема набряку ГМ, нейродегенерації та когнітивних порушень.

Порушення метаболізму фосфоліпідів та дезінтеграція клітинних мембран при розвитку ішемічного каскаду відбуваються кількома шляхами. Так, значне підвищення концентрації іонів кальцію у клітині призводить до активації мембранних фосфоліпаз. Також воно зумовлює порушення функцій мітохондрій, які втрачають здатність окиснювати жирні кислоти, а їхні ацили формують у цитоплазмі амфіфільні сполуки з натрієм та кальцієм. Це веде до зростання



детергентної активності цитозолі, який починає буквально розчиняти мембрани. В умовах порушення енергоутворювальних процесів неповне відновлення кисню спричиняє появу високореактивних, а тому токсичних вільних радикалів.

ГМ — орган, що має найбільшу схильність до індукції вільнорадикальних процесів і при цьому найчутливіший до них. Це зумовлено, зокрема, високим вмістом у тканинах ГМ фосфоліпідів. Лавиноподібне утворення вільних радикалів та інших АФК прискорює деградацію фосфоліпідних структур мембран нейронів із вивільненням ненасичених жирних кислот, які стають субстратом для ПОЛ. Руйнування мембран та тісно пов'язаний із ним оксидантний стрес значною мірою відповідають за розширення зони ішемічного пошкодження. Корекція метаболізму фосфоліпідів, ініційована на ранніх етапах ішемії ГМ, здатна захистити мембрани нейронів від руйнування, зменшити вільнорадикальні процеси, інгібувати апоптоз, а також прискорити відновлення нервової тканини (Diederich et al., 2012).

 **Якою є тактика лікування травматичних та ішемічних уражень мозку?**

Ю.Г.: Тромболізіс із використанням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rt-PA) асоційований із підвищенням виживаності та поліпшенням функціонального статусу пацієнтів після ішемічного інсульту. Доведено, що протягом 1,5 годин після події ефект тромболізісу максимальний, але позитивна дія наявна і при його виконанні у період до 4,5 годин. Водночас слід пам'ятати, що проведення тромболізісу підвищує частоту геморагічної трансформації з 1,1% (група плацебо) до 5,9% (група тромболізісу) та тримісячну летальність із 46,7% (група плацебо) до 62,2% (група тромболізісу) (Hacke et al., 2004).

ЦЕРАКСОН®
ЦИТИКОЛІН

ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!

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

Достовірно збільшує вірогідність повного відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту та черепно-мозкової травми^{1,3}

Діяча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Позиотимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), моторні засоби. Інші психоастимулянти та моторні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитексин стимулює біохімічні структури фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Задіяння такої механізми дії цитиколіну покращує функціонування таких мембранних механізмів як робота іоносвітлових насосів та рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів. Забезпечує стабілізуючий дії на мембрани нейронів цитиколіну проявляє протинарковий властивість, не сприяє зменшенню набутку мезу. **Показання.** Інсульт, пострадала кора порушень мозкового кровообігу та порушення усвідомленості, наслідки поранень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поверхневих висхідних асоціальних і детермінантих церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або до інших компонентів препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побочні реакції.** Бувають рідко «Цераксон» може викликати головний біль, запамороження, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, tachycardia, дізнано, нудоту, блювоту, емоційну дисрегуляцію, алергічні реакції свербіж, набряки. **Категорія вадируту.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ», С.А., Іспанія. **Р. п. МОЗ України:** №14-464-01/01, №14-464-01/02, №14-464-01/03, №14-464-01/04.
Нові інформації про лікарський засіб містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небезпеку явище або про оману на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такіда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

Takeda

ferrer

ІНСТРУКЦІЯ
№14-464-01/03

© Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850–2857. 2. Cahadan F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287–290. 3. Galletti P. et al. J Neurol Sci 1991; 103:519–525.
1008 «Такіда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солотвинська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Клінічний випадок

М.О.: Пацієнт Л., 47 років. Звернувся до Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології Одеси зі скаргами на напад запаморочення з нудотою та був госпіталізований із підозрою на гостре порушення мозкового кровообігу. В соматичному статусі патології не виявлено. Неврологічний статус: ністагм вліво, незначна слабкість лівої стопи. Було призначено лікування: ацетилсаліцилова кислота; Цераксон®, саше, 1000 мг курсом 10 днів. Через дві доби стан пацієнта оцінили як задовільний та виписали з лікарні. Який діагноз було встановлено?

Відповідь: Згідно з даними магнітно-резонансної томографії ГМ, хворий переніс медулярний інсульт у стовбурі мозку, що, зокрема, мав такий прояв, як центральний вестибулярний поштовхоподібний ністагм, супроводжуваний запамороченням та похитуванням пацієнта. Застосування препарату Цераксон® за даної патології є доцільним та ефективним.

Чим раніше проводити тромболізис при оклюзії великих церебральних судин, тим кращими є показники за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) на 90-ту добу від початку (Goyal et al., 2019). Також при оклюзії великих судин може бути доцільним додавання до внутрішньовенного тромболізу в перші шість годин механічної тромбектомії (Gariel et al., 2018).

Нейропротекція при інсульті, окрім запобігання збільшенню зони інфаркту, могла би розв'язувати проблеми, пов'язані з реперфузійною терапією. По-перше, рання ініціація нейропротекції після початку інсульту може сприяти подовженню терапевтичного вікна для тромболітичної терапії. По-друге, використання нейропротекції до чи після часткової або повної реперфузії ймовірно зменшує наслідки реперфузійних ушкоджень (Savitz et al., 2017).

Згідно з результатами досліджень, близько 25% пацієнтів, госпіталізованих з інсультом, в ідеальних умовах будуть потребувати застосування тромболітичної терапії, 10% – механічної тромбектомії. Проте в реальному житті, навіть у розвинених країнах, тромболізис отримують лише 2-5% хворих (Goenka et al., 2019). Незалежно від того, чи мала місце реперфузійна терапія, ранній початок нейропротекції поліпшує у пацієнтів як з ішемічним, так і з геморагічним інсультом функціональний результат. Це доведено при застосуванні цитиколіну (Secades et al., 2016).

С.Д.: Ключова частина терапії ЧМТ – нейрохірургічне лікування за показаннями. Не менш важливий етап – інтенсивна терапія, метою якої є створення умов для підтримання оптимального притоку до ГМ крові, збагаченої киснем. Базисна терапія при ЧМТ, яка знижує ризик смерті та достовірно поліпшує результати лікування, включає: підтримку перфузії головного мозку, нормовентиляцію, адекватну оксигенацію, запобігання гіпоксемії, артеріальній гіпотензії та внутрішньочерепній гіпертензії.

Чи необхідно застосовувати нейропротектори у пацієнтів із ЧМТ? Існує багато досліджень, присвячених різним препаратам, але не всі результати є переконливими. Отже, слід використовувати добре вивчені оригінальні препарати зі значною доказовою базою, серед яких варто відзначити цитиколін (Цераксон®).

? У чому полягає механізм дії цитиколіну?

Ю.Г.: Цитиколін – нуклеозид цитидин-5'-дифосфохолін, що є ендogenousним субстратом (джерелом холіну) для біосинтезу структурних фосфоліпідів у клітинних мембранах. Доведено, що цитиколін послаблює стимуляцію фосфоліпази A2

при ішемії, зменшуючи таким чином втрату фосфоліпідів клітинними і мітохондріальними мембранами (Adibhatla, Hatcher, 2005). Завдяки цьому цитиколін поліпшує функціонування мембранних іонообмінних насосів, зокрема в мітохондріях, а також рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів.

М.О.: Дослідження показали, що біодоступність цитиколіну при пероральному та парентеральному шляхах введення практично однакова. Цитиколін стимулює синтез ацетилхоліну, поліпшуючи медіаторну передачу. До того ж він нормалізує активність фосфоліпази A2, що дозволяє уникнути руйнування мембран, генерації вторинних внутрішньоклітинних месенджерів, утворення вільних радикалів та ПОЛ. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін зменшує набряк мозку (Secades, 2011). Серед ефектів цитиколіну слід відзначити нейропластичність, нейрогенез, ангиогенез, гліагенез, синаптогенез, модуляцію нейротрансмісії, інгібування апоптозу.

Ред.: Цитиколін діє на кількох рівнях ішемічного каскаду, перешкоджаючи його розвитку. Завдяки цьому препарат не тільки захищає нейрони від руйнівних наслідків ішемії, але й допомагає їхньому відновленню: прискорює ресинтез фосфоліпідів мембран, сприяє створенню нових нейронних зв'язків, стимулює утворення нових мікросудин у зоні ішемії (Diederich et al., 2012; Gutierrez-Fernandez et al., 2012).

? Про які клінічні ефекти цитиколіну свідчать клінічні дослідження?

Ю.Г.: Для оцінки клінічних ефектів терапії цитиколіном після інсульту було проведено метааналіз результатів 10 засліплених рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень за участю 4420 осіб. Цитиколін застосовували у дозі 500-2000 мг/добу. Метааналіз показав, що цитиколін достовірно поліпшував функціональні результати (0-2 бали за mRS або еквівалент) – відношення шансів (ВШ) становило 1,56; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,12-2,16. Було також доведено, що у пацієнтів без тромболізу цитиколін достовірно покращував функціональні наслідки при застосуванні протягом 24 годин після події – ВШ становило 1,27; 95% ДІ 1,05-1,53 (Secades et al., 2016).

С.Д.: На основі результатів 12 контрольованих клінічних випробувань ефективності цитиколіну в 2706 пацієнтів у гострій фазі ЧМТ було проведено метааналіз. У межах спостереження хворі отримували препарат перорально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Стан пацієнтів оцінювали за шкалою результатів Глазго (GOS). Статистичний аналіз

як випадкових, так і фіксованих ефектів продемонстрував поліпшення результатів при застосуванні цитиколіну в осіб із ЧМТ (Secades, 2014).

Ретроспективне дослідження ефекту цитиколіну було проведено у пацієнтів із тяжкою ЧМТ на базі 14 медичних центрів в Австрії. Порівняння результатів хворих, які отримували або не отримували цитиколін, показало значне зниження смертності у відділенні інтенсивної терапії (5 vs 24%, $p < 0,01$), госпітальної (9 vs 24%, $p = 0,035$) та 6-місячної смерті (13 vs 28%, $p = 0,031$), частоти небажаних явищ (34% vs 57%, $p = 0,015$) і відношення спостережуваної до очікуваної летальності (0,42 vs 0,84) для групи цитиколіну (Trimmel et al., 2018).

Ще одне невелике за масштабами дослідження було виконане на базі Центру політравми правого берега м. Києва. Так, 11 пацієнтів контрольної (ретроспективної) групи не отримували фармакологічної нейропротекції, тоді як 10 учасників експериментальної (проспективної) застосовували цитиколін (Цераксон®) внутрішньовенно крапельно протягом 60 хвилин у дозі 1000 мг двічі на добу, із 3-ї по 10-ту добу після ЧМТ. У дослідження були залучені чоловіки віком 18-45 років з ізольованою тяжкою ЧМТ, забиттям ГМ та субдуральною гематомою, без артеріальної гіпотензії, зі стабільною гемодинамікою та рівнем свідомості 5-8 балів за GOS. Серед пацієнтів, які отримували цитиколін, порівняно з контрольною групою спостерігали: зменшення тривалості штучної вентиляції легень, кількості днів лікування у відділенні інтенсивної терапії та перебування в лікарні; підвищення рівня свідомості за GOS

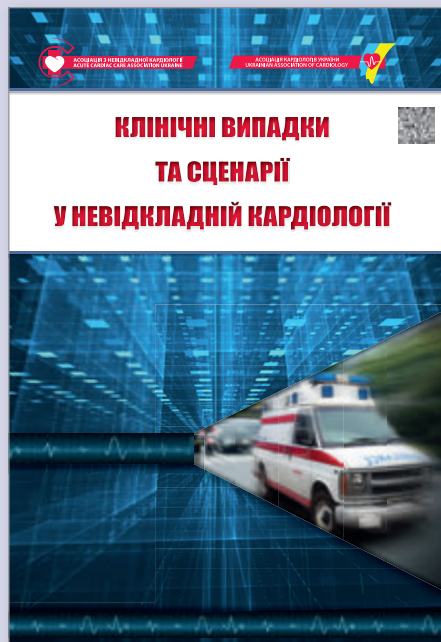
при переведенні із відділення інтенсивної терапії та при виписці з лікарні.

Ред.: Був виконаний аналіз об'єднаних даних пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та тяжкого ступеня тяжкості, які брали участь у проспективних рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних засліплених клінічних дослідженнях та отримували цитиколін у дозуваннях 500, 1000 і 2000 мг/добу ($n = 789$) або плацебо ($n = 583$). Визначено, що при початку лікування у перші 24 години після інсульту терапія цитиколіном збільшує ймовірність повного відновлення пацієнтів упродовж трьох місяців на 33% (повним відновленням вважали комбіновану кінцеву точку, що складалася з оцінок: за шкалою NIHSS ≤ 1 бал, індексом Бартела ≥ 95 , шкалою mRS ≤ 1 бал) (Davalos et al., 2002).

Терапія цитиколіном дозволяє достовірно збільшити функціональне відновлення пацієнтів із гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу, що супроводжується уповільненням зростання об'єму ішемічного пошкодження ГМ за даними магнітно-резонансної томографії (Warach et al., 2000). В осіб із ЧМТ цитиколін прискорює відновлення і зменшує тривалість та інтенсивність посттравматичного синдрому. Препарат знижує рівень амнезії, поліпшує стан при когнітивних, сенситивних і моторних розладах, пов'язаних з ішемією ГМ.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»
UA/CIT/1219/0034



М.Д. Стражеска» НАМН України м. Києва, привернуло неабиякий інтерес клініцистів.

У 2018 р. Асоціація з невідкладної кардіології під час щорічної конференції організувала розбір з інтерактивним голосуванням цікавих випадків, підготовлених фахівцями різних клінік України. Також були проведені дискусії у форматі «воркшоп» із діагностики та лікування найпоширеніших невідкладних серцево-судинних станів – гострого коронарного синдрому, венозної тромбоемболії, порушень серцевого ритму. Упродовж воркшопів лікарі обговорювали різні клінічні сценарії розвитку подій і спільно зіставляли відповіді з діючими міжнародними клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із невідкладними станами. Позитивні відгуки про проведену конференцію надихнули на видання представлених у її межах матеріалів.

Клінічні випадки 2017 і 2018 рр. та нові доповіді, що лунали на науково-практичній конференції цього року «Актуальні питання невідкладної кардіології», лягли в основу нового посібника, метою якого є ширше ознайомлення з ними українських лікарів і посилення мотивації дотримуватися сучасних стандартів лікування.

Цей посібник буде цікавим не лише для лікарів інтенсивної терапії, кардіологів, анестезіологів, терапевтів, фахівців сімейної медицини, але й для тих, чия спеціальність або сфера інтересів стикається з невідкладними серцево-судинними станами.

Повна версія посібника доступна на сайті
www.health-ua.com

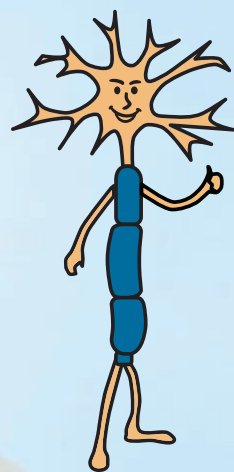


Пропонуємо до уваги читачів видання

«Клінічні випадки та сценарії у невідкладній кардіології»

під редакцією
члена-кореспондента НАМН України,
д. мед. н., професора
О.М. Пархоменка.

Цей посібник присвячений клінічному оцінюванню щоденної активності фахівців у галузі охорони здоров'я та її результатів. Найпереконливіші для лікарів відомості щодо діагностики, ведення хворих і наслідків терапії зазвичай базуються на власному досвіді або досвіді колег. Саме тому перше видання 2017 р., до якого увійшли клінічні випадки в невідкладній кардіології, основані на результатах роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка



КЕЛТІКАН

той, що сприяє ВІДНОВЛЕННЮ^{*,1-3}

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



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу КЕЛТІКАН (KELTICAN)

Склад: діючі речовини: 1 капсула містить цитидину-5'-динатрію монофосфату 5,0 мг; уридину-5'-тринатрію трифосфату, уридину-5'-динатрію дифосфату, уридину-5'-динатрію монофосфату — сумарно 3,0 мг (еквівалентно 1,330 мг уридину). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях нервової системи. Код АТХ N07X X. **Фармакологічні властивості.** Активність препарату Келтікан забезпечують фосфатні групи, що необхідні для об'єднання моносахаридів із керамідами для утворення цереброзидів і фосфатидних кислот, які є основою сфінгомієліну і гліцерофосфоліпідів. Сфінгомієлін і гліцерофосфоліпідів є основними компонентами мієлінової оболонки. Таким чином, при застосуванні препарату Келтікан досягається збільшення трофічних властивостей для дозрівання та регенерації аксонів нервової тканини. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування невропатій кістково-суглобового (такі як ішіас, радикуліт), метаболічного (такі як діабетична, алкогольна полінейропатія), інфекційного (оперізувальний лишай) походження, а також запалення лицьового нерва, трійчастого нерва, міжреберної невралгії та люмбалгії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічні реакції.** Не описані. Однак можливе виникнення реакцій гіперчутливості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія/ Ferrer Internacional, S.A., Spain. **Р. П. МОЗ України:** UA/10643/01/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

1. Gerbershagen H.H. Pharmakotherapie im Bereich des peripheren Nervensystems. TW Neurologie/Psychiatrie 6 (1991) 21–23. 2. Moses E.K. et al. Small molecular weight RNAs: altered metabolism in regenerating nerve. Biochem. Int 5 (1982) 177–184. 3. Watting B. et al. Nukleotide beschleunigen die Nervenregeneration, Z. Klin. Med. 46 (1991) 1371–1373. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Келтікан. * Той, що сприяє відновленню пошкоджених периферичних нервів.

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



Біль у спині: раціональний менеджмент у XXI столітті

Особливу увагу учасників XI науково-практичної конференції «Нейросимпозіум», що відбулася 10-12 вересня 2019 року в Одесі, привернула доповідь із проблеми болю у спині. Фахівці обговорювали нові тенденції в обстеженні та веденні пацієнтів, розвинували міфи про традиційні підходи та хірургічне лікування гриж дисків.

Стратегія первинної ланки: що простіше, то краще



Володимир Ігорович Романенко, лікар-невролог, к. мед. н., член правління Української асоціації з вивчення болю, зауважив, що, незважаючи на прогрес у медицині та біотехнологіях, біль у спині залишається актуальною медико-соціальною проблемою, яку навряд чи колись буде радикально розв'язано. За даними епідеміологічного дослідження болювих синдромів та їхніх соціальних

економічних наслідків, проведеного в 19 країнах Європи, із більш як 23 тис. учасників опитування 40% відмічали у себе біль у спині або шиї (Todd et al., 2019).

Еволюція розуміння проблеми відобразилася у термінології — від уявлень про «остеохондроз» та «радикуліт» до сучасного збірного поняття «біль у нижній частині спини» (БНС). БНС позначає переважно неспецифічні, доброякісні та самолітовані болюві феномени міофасціального походження. Вони становлять близько 85% у структурі клінічних випадків і повинні отримувати лікування здебільшого на первинній ланці. Лише 7-8% припадає на біль, пов'язаний з ураженням корінців спинномозкових нервів, і ще 7-8% — на специфічну і небезпечну патологію (рак, інфекції, переломи тощо).

Запідозрити серйозні причини болю у спині на етапі диференційної діагностики допомагають так звані червоні прапорці або симптоми небезпеки, як-то нічний біль, лихоманка, пітливість, втрата маси тіла, випадіння чутливості та інші грубі неврологічні прояви. Звичайно, такі хворі потребують негайного отримання відповідної спеціалізованої допомоги. Доповідач зазначив також деякі нові тренди в оцінюванні болю: «жовті прапорці» — психологічні чинники катастрофізації та хронізації болю, а також «блакитні прапорці» — коли пацієнт матеріально зацікавлений хворіти довше і не виходити на роботу.

Тож як допомогти пацієнтам із неспецифічним болем у спині якнайшвидше повернутися до звичного життя? Як приклад раціонального підходу В.І. Романенко навів рекомендації Національного інституту вдосконалення

клінічної практики Великої Британії (NICE) для первинної ланки медичної допомоги. У британському підході ретельний аналіз доказової бази та економічної ефективності завершується практичними висновками щодо доцільності або недоцільності тих чи інших втручань. І, як влучно відзначив лектор, доказово обґрунтовані настанови часто розходяться із традиційними уявленнями та рутинною практикою.

Щодо загальних принципів, NICE заохочує стратифікацію ризиків при першому зверненні пацієнта з гострим болем у спині за допомогою опитувальника STarT Back. Він містить 9 уточнювальних запитань щодо впливу болю на життєву активність, ставлення хворого до свого стану та ризику хронізації («жовті прапорці»). Відповідно до сумарного бала, планується інтенсивність втручань — від простого консультування та фізичних вправ при мінімальному ризику до мультимодального підходу із залученням психотерапевта при високому. Стосовно інструментальної діагностики, NICE не рекомендує рутинно призначати візуалізацію (комп'ютерна й магнітно-резонансна томографія [МРТ]) пацієнтам із неспецифічним болем у спині (з/без ішіасу) поза межами спеціалізованої клініки, оскільки результат не вплине на подальшу тактику ведення.

Таким чином, відповідно до рекомендацій NICE, при неспецифічному БНС доцільно призначати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Серед доступних в Україні доповідач виділив лорноксикам. У механізмах дії лорноксикаму поєднуються збалансоване інгібування ізоформ циклооксигенази (ЦОГ-1/ЦОГ-2) з додатковими механізмами щодо знеболення та дії на запалення, що вирізняє його з-поміж інших НПЗП. Додатковими механізмами є: стимуляція вироблення ендogenous диморфіну та ендорфіну; інгібування продукції інтерлейкіну-6, оксиду азоту та міграції поліморфноядерних лейкоцитів.

Корисною опцією патогенетичної терапії БНС із корінцевим синдромом є препарат піримідинових нуклеотидів Келтікан. Уридин та цитидин, які входять до складу Келтікану, належать до одного з чотирьох класів основних біологічних молекул, що підтримують життєдіяльність нейронів та сприяють репарації нервових волокон.

Доведені ефекти піримідинових нуклеотидів:

- стимуляція синтезу фосфоліпідних компонентів нейрональних мембран;
- регенерація та покращення адгезії шванівських клітин, що формують мієлінову оболонку;
- підвищення рівня синтезу нейрональних білків, зокрема нейрофіламентів, що сприяє регенерації аксонів.

Результати низки клінічних досліджень обґрунтовують застосування піримідинових нуклеотидів для полегшення болювих синдромів із невропатичним компонентом (Goldberg et al., 2017).

Діагноз «грижа диску» в заключенні МРТ пацієнта



Яків Віталійович Фіщенко, лікар-нейрохірург, д. мед. н., провідний науковий співробітник клініки хірургії хребта Інституту травматології та ортопедії НАМН України (м. Київ), підкреслив надзвичайну поширеність діагнозів на кшталт «грижа диску» і занепокоєність ними пацієнтів. За словами доповідача, це, мабуть, найпоширеніша причина звернення до нейрохірургів. Загалом для дефектів міжхребцевих дисків більш доречним є термін «пролапс», але поняття «грижа» прижилося і використовується повсюдно. Як експерт у хірургічному лікуванні хребта, Я.В. Фіщенко дав відповіді на запитання, які найчастіше виникають у зв'язку із грижами.

1. *Чому болять грижі?*
Виділяють два механізми виникнення болю, пов'язані з грижами міжхребцевого диску:

- автоімунне запалення у відповідь на вихід речовини диску;
- компресія спинномозкових нервів.

Із першим механізмом пов'язаний здебільшого доброякісний перебіг гриж, тоді як компресія і викликаний нею неврологічний дефіцит («червоні прапорці») можуть набути такого ступеня, що потребує негайного нейрохірургічного втручання.

2. *Що показує МРТ?*

Хоча експертні рекомендації та клінічні протоколи заперечують МРТ як рутинний метод діагностики, на практиці біль у спині є найчастішим показанням до візуалізаційних досліджень хребта. МРТ визначає локалізацію, кількість уражень, анатомічний тип грижі або протрузії (центральна, форамінальна або екстрафорамінальна), її розміри, наявність секвестру, напрямку його міграції та інші деталі. Проте картина МРТ не завжди корелює з виразністю симптомів,

і це слід враховувати при визначенні тактики подальшого ведення пацієнта. Так, наразі у фахівців не викликає сумнівів, що за відсутності скарг навіть великі й численні грижі не потребують втручання. Дослідження серед осіб без клінічних проявів патології хребта виявило на МРТ асимптомні грижі дисків у 22% обстежених до 60 років та у 36% — після 60 років.

Навіть якщо зіставлення картини МРТ та клініки доводить, що грижа пов'язана з больовим синдромом, це ще не показання для хірургічного лікування. На підтвердження своїх слів доповідач навів результати досліджень, які показали:

- 60% клінічних проявів гриж дисків спонтанно минають протягом 4-8 тижнів;
- лише 20-30% пацієнтів не відмічають регресу симптомів;
- клінічне покращення часто корелює зі зменшенням грижі за даними повторних МРТ-досліджень.

Тобто грижа диску є динамічною структурою, її розміри з часом можуть змінюватися. Регрес гриж настає внаслідок дистрофічних змін та резорбції макрофагами. Послаблення трофіки при відриві від пульпозного ядра пояснює, чому більші грижі та секвестри регресують краще (96%), ніж незначні випинання або протрузії (41%).

3. Коли потрібне хірургічне втручання?

Можна зауважити, що процеси спонтанної резорбції тривають довго, від 3 до 12 місяців, а хворий потребує лікування болю вже зараз. І все ж, це не привід тягнути пацієнта на хірургічний стіл. Адже, як наголосив Я.В. Фіщенко, у 90% випадків біль регресує внаслідок адекватного консервативного лікування.

Консервативний підхід включає НПЗП та міорелаксанти, що діють на основні механізми болю — запалення та рефлекторний м'язовий спазм. Саме ці засоби мають найбільшу доказову базу в лікуванні болю у спині. Серед них доповідач підкреслив переваги препарату з діючою речовиною циклобензаприн.

Циклобензаприн — найбільш вивчена молекула серед міорелаксантів із переконливою доказовою базою в лікуванні болю у спині. Має значення і лікарська форма — капсули з унікальною технологією пролонгованого вивільнення Diffucaps®.

Лише за неефективності фармакотерапії протягом 6-8 тижнів (у разі відсутності симптомів «червоних прапорців») слід переходити до малоінвазивних методик лікування. Це блокади із застосуванням анестетиків та кортикостероїдів, адгезіоліз та нуклеопластика.

На верхівці піраміди методів лікування симптомних гриж знаходиться дискотомія, яку на сьогодні виконують переважно ендоскопічним способом. За рахунок мінімальної травматизації тканин зберігається неушкодженням весь комплекс стабілізуючих структур хребта (м'язів, зв'язок, кісток), скорочується період перебування у стаціонарі та реабілітації.

Ендоскопічні методики руйнують міфи навколо хірургії хребта

Міфи

- Місяць ліжкового режиму
- 3 місяці реабілітації
- Високий ризик залишитися в інвалідному візку

Реальність

- Мобілізація через 3 години після втручання
- 1-2 дні перебування в лікарні
- Швидке повернення до роботи

Підсумки

БНС є переважно неспецифічним доброякісним синдромом. Стандартом медикаментозного лікування залишаються короточасні курси НПЗП та міорелаксантів. Прикладом раціональної комбінації є застосування збалансованого інгібітора ЦОГ-1/ЦОГ-2 лорноксикаму та циклобензаприну. За наявності невропатичного компонента (корінцевого синдрому) до схеми лікування доцільно додати нейрорепапаранти (Келтікан).

Окрім адекватної фармакотерапії, пацієнти із БНС потребують якісної консультації з самопомоги. Реалістична оцінка свого стану та можливостей лікування дозволяє зменшити вплив болю на повсякденну активність, скоротити період непрацездатності, попередити хронізацію та катастрофізацію.

Грижі дисків у більшості випадків не корелюють із симптомами і не потребують негайного втручання. До 90% випадків можуть бути успішно проліковані консервативно. Навіть філігранно виконане малоінвазивне чи хірургічне втручання не гарантує позбавлення больового синдрому. Медикаментозна терапія, блокади та фізична реабілітація можуть мати важливе значення при подальшому веденні пацієнта.

Підготував **Сергій Романюк**

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»
UA/CYU/1219/0022

Що ми знаємо про терапію пацієнтів із судинними когнітивними порушеннями?

У межах XI неврологічної конференції «Нейросимпозіум», що проходила 10-12 вересня 2019 року в Одесі, було розглянуто питання оптимізації терапії пацієнтів для запобігання розвитку когнітивного дефіциту. Професор кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Тетяна Миколаївна Слободін озвучила у своїй промові дані міжнародних рекомендацій, досліджень та поділилася власним досвідом щодо менеджменту осіб із судинними когнітивними порушеннями (СКП) і судинною деменцією, а також тенденціями його розвитку в майбутньому.

Доповідь професора було побудовано в форматі аналізу хронології підходів до терапії, представленої на 71-му щорічному засіданні Американської академії неврології (AAN) у травні 2019 року в Філадельфії (США).

Практичними рекомендаціями у 2001 році було рекомендоване наступне:

1. Фармакотерапія хвороби Альцгеймера (ХА) включала інгібітори холінестерази та α -токоферолу ацетат. Селегілін рекомендований для корекції поведінкових розладів. Докази на користь ефективності антиоксидантів та протизапальних засобів були недостатніми.
2. При діагностуванні змішаної деменції було рекомендовано розглянути можливість призначення препаратів гінкго білоба.
3. Вагомим досліджень щодо медикаментозної терапії судинної деменції не було.

Гіпотезу про роль препаратів або вітамінів, які підвищують рівень катехоламінів у головному мозку, захищають від окисного пошкодження нейрони і таким чином уповільнюють прогресування ХА, було перевірено у дослідженні за участю 341 особи із ХА середньої тяжкості. Протягом двох років пацієнти отримували: селективний інгібітор моноаміноксидази селегілін (10 мг/добу); α -токоферол (вітамін Е, 2000 МО/добу); селегілін і α -токоферол; плацебо. Спостерігалася значна затримка часу до виникнення первинного результату (смерть, госпіталізація у профільне відділення, втрата здатності виконувати повсякденні дії або тяжка деменція) у хворих, які приймали селегілін (середній час – 655 днів; $p=0,012$); α -токоферол (670 днів, $p=0,001$) або комбіновану терапію (585 днів, $p=0,049$) порівняно із групою плацебо (440 днів). Автори дійшли висновку, що у пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями внаслідок ХА призначення селегіліну або α -токоферолу вповільнює прогресування захворювання (Sano et al., 1997).

Однак поступово виникли сумніви щодо безпеки приймання вітаміну Е у високих дозах, тому 2005 р. було проведено метаналіз, що включав 135 967 учасників із 19 клінічних досліджень. У 9 із 11 випробувань, в яких призначали високу дозу вітаміну Е (≥ 400 МО/добу), продемонстровано підвищений ризик смертності від усіх причин при порівнянні груп препарату та контролю. Детальний аналіз показав статистично значущий зв'язок між дозуванням вітаміну Е та летальністю від усіх причин, при цьому підвищена доза передбачала ≥ 150 МО/добу. Тому дослідники припустили, що високодозовані (≥ 400 МО/добу) добавки вітаміну Е можуть збільшити загальну смертність, і їхнього призначення слід уникати (Miller et al., 2005).

Подібних висновків 2017 р. дійшли автори кокранівського огляду. Вони не знайшли жодних доказів на користь того, що α -токоферол перешкоджає прогресуванню деменції або поліпшує когнітивну функцію в осіб із легкими когнітивними порушеннями чи деменцією внаслідок ХА. Однак отримані в одному дослідженні докази помірної якості допускають можливість уповільнення функціонального погіршення. У випробуваннях, проаналізованих у цьому огляді, приймання вітаміну Е не було пов'язане з підвищеним ризиком серйозних побічних реакцій (Farina et al., 2017).

Антипсихотики: чи необхідно уникати призначення при когнітивній дисфункції?

За словами Т.М. Слободін, антипсихотики мають «попередження у чорній рамці» (black-box warning) від Управління за контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA). Це трактується як найвищий ступінь критичності попередження про серйозні побічні ефекти через підвищений ризик серцево-судинних, цереброваскулярних подій, пневмонії та смерті внаслідок зазначених причин.

Жоден антипсихотик, включно з атипівими, не схвалений для терапії нейропсихіатричних симптомів при деменції через підвищення ризику:

- смерті – у 1,5-1,7 рази;
- цереброваскулярних подій, зокрема інсульту, – у 2-3 рази;
- кардіоваскулярних та метаболічних ефектів;
- екстрапірамідних симптомів;
- когнітивного зниження;
- інфекцій та падінь.

Ризики можуть бути мінімізовані шляхом ретельного відбору відповідних пацієнтів для терапії, навчання хворих та опікунів, пильного моніторингу. Слід пам'ятати, що для багатьох пацієнтів достатньо короткотермінового лікування (Steinberg, Lyketsos, 2013). За таких обставин професор Т.М. Слободін рекомендує використовувати виключно атипіві антипсихотики та віддавати перевагу призначенню кветіапіну через менший спектр побічних явищ. Так, наприклад, рисперидон може призводити до розвитку метаболічного синдрому.

Ефективність галантаміну при судинній деменції та ХА

Доповідачка привернула увагу присутніх до дослідження ефекту галантаміну в пацієнтів із діагнозом вірогідної судинної деменції або ХА у поєднанні з порушенням мозкового кровообігу. У багатоцентровому подвійному сліпому 6-місячному випробуванні хворим за принципом рандомізації призначали галантамін (24 мг/добу; $n=396$) чи плацебо ($n=196$). Було показано більшу ефективність галантаміну, ніж плацебо при аналізованні ефекту за допомогою шкали оцінки тяжкості ХА (ADAS-cog): у групі галантаміну – 1,7 (стандартна похибка – 0,4), плацебо – 1,0 (0,5), ефект терапії – 2,7 бала ($p<0,0001$) та опитувальника клініциста щодо враження від лікування (CIBIC-plus): 213 (74%) проти 95 (59%), пацієнти залишалися стабільними або функціонування поліпшувалося ($p=0,0001$). Повсякденна діяльність та поведінкові симптоми також значно покращувалися порівняно із плацебо ($p=0,002$ та $p=0,016$ відповідно) (Erkinjuntti et al., 2002).

Однак у статті Skoog et al. відмічено, що терапія інгібіторами холінестерази та мемантином не дозволила досягти мінімального порогу клінічної ефективності при судинних когнітивних порушеннях (4 бали за ADAS-cog через 6 місяців терапії). Як наслідок, жоден із препаратів не був ухвалений FDA для використання при такому діагнозі.

Пані Тетяна перелічила основні потенційні терапевтичні стратегії для судинної деменції:

- симптоматичне лікування;
- специфічна терапія, спрямована на фактори ризику судинної деменції (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, гіперхолестеринемія);
- модифікація мультикомпонентних факторів ризику;
- нейровідновна терапія.

Вплив на специфічні фактори ризику судинної деменції

Корекція факторів ризику також має деякі нюанси:

1. Артеріальна гіпертензія (АГ): деякі проспективні дослідження показали позитивні результати контролю артеріального тиску (АТ) у плані зменшення ризику судинних когнітивних порушень / судинної деменції на 50%.
2. Гіперліпідемія: наявні обмежені дані проспективних досліджень про вплив модифікації ліпідів крові на ризик виникнення судинних когнітивних порушень.
3. Цукровий діабет: у двох нещодавніх дослідженнях, присвячених веденню таких пацієнтів, показано відсутність впливу на розвиток когнітивних порушень через 8-9 років спостережень.
4. Антитромбоцитарна, антикоагулянтна терапія: дані щодо запобігання та модифікації судинним когнітивним порушенням / судинній деменції непереконливі.
5. Каротидна ендартеректомія: виявлено значну варіабельність результатів за когнітивними показниками.

На думку Т.М. Слободін, клінічні випробування щодо запобігання когнітивному порушенню у пацієнтів з АГ показують неоднорідні результати. Дослідження когніції у літніх осіб SCOPE включало 4964 пацієнти віком 70-89 років із 15 країн із систолічним АТ 160-179 мм рт. ст. та/або діастолічним АТ 90-99 мм рт. ст. та ≥ 24 балами за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE). Хворим призначали блокатор рецепторів ангіотензину кандесартан або плацебо, за потреби додавали активну антигіпертензивну терапію. Когнітивна функція дещо поліпшилася в обох групах за наявності значного зниження АТ – середній показник за MMSE зменшився з 28,5 до 28,0 у групі кандесартану та з 28,5 до 27,9 у контрольній групі ($p=0,20$). Обидві схеми лікування здебільшого добре переносилися (Lithell et al., 2003).

У європейському дослідженні Syst-Eur, присвяченому порівнянню ефекту плацебо та активного лікування у пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною АГ, автори дійшли висновку, що терапія гіпотензивним препаратом, починаючи з нітрендипіну, знижує частоту деменції. Лікування 1 тис. пацієнтів упродовж п'яти років за допомогою такого режиму може запобігти 29 інсультам та 19 випадкам розвитку деменції (Staessen et al., 1997).

В огляді «Чи слід лікувати гіпертонію у похилому віці, щоб зберегти когнітивну функцію?» були надані відповіді на важливі запитання:

- АГ у середньому віці має бути строго контролюваною для профілактики когнітивних порушень (інакше розвивається амілоїдна депозиція, атрофія мозкової речовини);
- агресивне зниження АТ у пізніх вікових групах пов'язане із прогресивним розвитком когнітивних порушень, судинною деменцією та ризиком приєднання змін мозку за типом альцгеймерівських;
- розвиток судинної деменції асоційований із коливанням АТ від високого до низького протягом життя з тенденцією до зниження в літньому віці;
- наявність ортостатичної гіпотензії асоційована з розвитком виразних когнітивних розладів (слід враховувати інші патології, крім судинних);



Т.М. Слободін

- зниження АТ, починаючи із 70-річного віку, призводить до прогресивного когнітивного дефіциту, однак ця асоціація є менш виразною у пацієнтів, що вели активний спосіб життя (Wright, 2018).

До аналізу нейрокогнітивного функціонування після каротидної ендартеректомії та каротидного стентування увійшли 37 досліджень, опублікованих із 2007 р. Наявні дані свідчать, що очевидних когнітивних відмінностей при різних втручаннях не спостерігається (Plessers et al., 2014).

Запобігання когнітивним розладам шляхом впровадження мультикомпонентної модифікації способу життя після інсульту вивчали у мультицентровому рандомізованому сліпому випробуванні з паралельними групами ASPIS. Не було виявлено різниці між групами у плані швидкості зниження когнітивної функції після ішемічного інсульту. Натомість у фінському гериатричному інтервенційному дослідженні ролі модифікації способу життя в аспекті запобігання деменції та когнітивним порушенням у 1260 пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком було виявлено достовірне поліпшення виконавчих функцій ($p=0,04$) та швидкості прийняття рішень ($p=0,03$), але не показників пам'яті.

Нейропротекція та нейровідновна терапія не були прийняті світовим товариством як ефективні з погляду принципів доказової медицини. Втім професор Т.М. Слободін зазначає, що ефект цих препаратів клінічно підтверджений, тому їх використовують із метою:

- забезпечення нейротрофічним фактором (актовегін, церебролізін);
- блокади кальцієвих каналів (німодипін);
- потенціації нейропластичності, поповнення холіном, структурним матеріалом для синтезу фосфоліпідів (цитиколін);
- поповнення мітохондріальними агоністами (ацетил-L-карнітин).

Цитиколін, зокрема, має здатність потенціювати нейропластичність і є природним попередником синтезу фосфоліпідів, служить джерелом холіну в метаболічних шляхах для біосинтезу ацетилхоліну. Метою дослідження італійських учених був аналіз фармакокінетики та фармакодинаміки цього препарату та його значення при когнітивних порушеннях.

Після як перорального, так і внутрішньовенного введення цитиколіну перетворюється на два основні циркулюючі метаболіти – цитидин та холін. Метаболізується препарат у стінці кишки та печінці. Фармакокінетичні випробування дозволяють припустити, що він добре абсорбується та високодоступний при пероральному дозуванні. У низці досліджень чітко продемонстровано роль цитиколіну за когнітивних порушень різної етіології. Він також може змінювати активність/експресію деяких білкових кіназ, що беруть участь у смерті нейронів, і збільшує експресію сіртуїну-1 (SIRT1) в ЦНС. Автори дійшли висновку, що цитиколін – перспективний засіб для поліпшення когнітивної функції, особливо судинного походження, здатний сприяти «безпечній» нейропротекції, посилювати ендогенні захисні властивості (Gageri et al., 2015).

У рандомізованому міжнародному подвійному сліпому дослідженні ARTEMIDA протягом 12 місяців вивчали роль Актовегіну щодо впливу на когнітивні функції у пацієнтів ≥ 60 років, що перенесли інсульт та мали ≤ 25 балів за монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA). Хворі, рандомізовані на дві групи впродовж тижня після гострого супратенторіального ішемічного інсульту, 6 місяців проходили лікування відповідно до стандартної клінічної практики:

- група препарату Актовегін: депротейнізованого гемодеривату телячої крові, 2000 мг/добу внутрішньовенно протягом ≤ 20 днів, із переходом на пероральний прийом у дозі 1200 мг/добу ($n=248$);
- група плацебо ($n=255$).

На 6-му місяці результати оцінки за допомогою шкали ADAS-cog свідчили про поліпшення когнітивної функції: -6,8 у групі препарату Актовегін та -4,6 – плацебо; різниця становила -2,3 (95% довірчий інтервал від -3,9 до -0,7; $p=0,005$).

Таким чином, Актовегін сприятливо впливає на когнітивні наслідки у пацієнтів із постінсультними когнітивними порушеннями шляхом метаболічного забезпечення, нейропротекції, інгібування апоптотичного процесу. Препарат має хорошу переносимість та прийнятний профіль безпеки, що підтверджені надійними доказами, отриманими у відповідних дослідженнях (Guekht et al., 2017).

Підготувала **Маргарита Марчук**

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
UA/AVG/1119/0087

Хвороба Фабрі, ранній інсульт та больові феномени: що спільного?

Наприкінці цього року в Києві відбувся науково-освітній форум «Академія інсульту – 2019». До вашої уваги представлено огляд доповідей, озвучених у межах секції хвороб накопичення, що були присвячені детальному обговоренню основних клінічних проявів хвороби Фабрі та питанням забезпечення діагностики й лікування цього орфанного захворювання.

Інсульт в осіб молодого віку та хвороба Фабрі: чи є взаємозв'язок?



Юрій Володимирович Фломін, к. мед. н., завідувач інсультного центру Універсальної клініки «Оберіг» (м. Київ), розпочав доповідь із висвітлення клінічного випадку раннього інсульту, опис якого був опублікований у журналі *Neurologist* (2019).

Чоловік, 46 років, доставлений до лікарні з приводу легкого правобічного геміпарезу, що виник раптово дві години тому. Оцінка стану за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS) – 3 бали. Курить 20 років, також з'ясовано, що в батька у віці 62 років трапився інсульт. На шкірі черевної стінки та стегон виявлені ангіокератоми. Комп'ютерна томографія мозку підтвердила діагноз ішемічного інсульту. Прийняте рішення провести внутрішньовенний тромболізис альтеплазою в дозі 0,9 мг/кг маси тіла через 260 хв від початку хвороби, завдяки чому відбувся регрес неврологічної симптоматики. Пацієнта виписали на 5-ту добу перебування у стаціонарі з оцінкою стану за NIHSS 1 бал.

Утім, питання етіології інсульту не було розкрито, що потребувало додаткового обстеження. За допомогою ехокардіографії виявлено концентричну гіпертрофію лівого шлуночка (артеріальна гіпертензія відсутня), огляд слизових оболонок показав наявність ангіокератом. Завдяки танDEM-ній мас-спектрометрії встановлено значне підвищення рівня сфінголіпідів глоботріазісфінгозину (Lyso-GB3). Визначення послідовності ДНК дозволило виявити патологічну делецію в гені GLA, що підтверджує діагноз хвороби Фабрі.

Отже, встановлено етіологію інсульту в молодому віці. У цьому контексті спікер сформулював власний перелік нозологій для диференційного діагнозу інсульту в таких пацієнтів: кардіогенна емболія, дисекція церебральної артерії, васкуліт, вживання наркотиків, тромбофілії генетичні хвороби:

синдром церебральної автосомно-домінантної/рецесивної артеріопатії з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією (CADASIL/CARASIL), мітохондріальна енцефалопатія, лактацидоз, інсультподібні епізоди (MELAS), хвороба Фабрі.

Детально було розглянуто хворобу Фабрі – рідкісне рецесивне генетичне захворювання, зчеплене із X-хромосою, що належить до патологій лізосомального накопичення. Причиною розвитку є недостатня активність гена GLA, який кодує фермент α -галактозидазу А (α -GAL A), що призводить до накопичення глоботріазісфінголіпідів у різних органах і тканинах: шкірі, очях, мозку, нирках, серці, периферичних нервах. Типовими є поява симптомів у ранньому віці та мультисистемне ураження (Tuttolomondo et al., 2013).

Як зрозуміло із клінічного випадку, ішемічний інсульт – часте ускладнення хвороби Фабрі. Серед пацієнтів із підтвердженим діагнозом вони зареєстровані у 13%, утім, чи безпечний тромболізис у таких хворих – невідомо. Інсульт може бути першим задокументованим проявом хвороби Фабрі.

У зв'язку з поліорганністю ураження клінічні прояви хвороби Фабрі в дорослих включають такі:

1. Ураження очей: помутніння рогівки, «закручена»/«спичеподібна» пляма на рогівці, «сарделькоподібні» і значно розширені судини (Samir, 2008).
2. Зміни обличчя: утоплений лоб, густі брови, стовщені надбрівні дуги, широке перенісся, грушоподібний ніс, повні губи, деформовані вушні раковини, прогнатизм (Zampetti et al., 2012).
3. Ангіокератоми: червонуваті з фіолетовим відтінком висипання на шкірі, що не бліднуть при натисканні й варіюють за діаметром, типова локалізація – від пупка до ділянки стегна.
4. Телеангіектазії: виникають на ділянках шкіри, що зазнають сонячного впливу, – обличчя та шиї (Orteu et al., 2007; Zampetti et al., 2012).
5. Гіпогідроз: сухість шкіри, непереносимість спеки, холоду і фізичних навантажень.
6. Порушення моторики шлунково-кишкового тракту: спастичний біль, діарея, метеоризм, нудота.

Табл. 1. Стадії перебігу хвороби Фабрі

Стадія хвороби	Нирки	Серце	Мозок
Первинна	Накопичення GL-3 у васкулярному ендотелії, структурах нефрона	Накопичення GL-3 у васкулярному ендотелії, кардіоміоцитах	Накопичення GL-3 у васкулярному ендотелії, клітинах гладких м'язів та нейронах автономної нервової системи
Вторинна	Протеїнурія, гіпертрофія подоцитів, гломерулосклероз, атрофія каналців, фіброзно-кистозне ремоделювання ниркової тканини	Дисфункція синусного вузла та провідникової системи, концентричне ремоделювання та гіпертрофія, ендокардіальний фіброз, недостатність клапанів	Наслідки церебральної ішемії, втрата нейронів, при нейровізуалізації виявляються білі вогнища – відкладання депозитів GL-3
Третинна	Хронічна хвороба нирок, хронічна ниркова недостатність, термінальна уремія	Інфаркт міокарда, серцева недостатність	Розвиток ішемічних інсультів у молодому віці, транзиторні ішемічні атаки, крововиливи в мозок унаслідок розриву аневризматично змінених судин

Табл. 2. Симптоматична терапія при хворобі Фабрі

Патологічний прояв	Терапевтична стратегія
Біль	Протисудні препарати (карбамазепін), нестероїдні протизапальні засоби, опіати при гострих нападах Редукція факторів ризику (фізичне навантаження, спека, стрес)
Нирки	Рання стадія захворювання: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту Тотальне порушення функції нирок: гемодіаліз або трансплантація
Захворювання серцево-судинної системи	Антиаритмічні препарати, встановлення кардіостимулятора Антикоагулянтна терапія
Ангіокератоми	Лазерне видалення

7. Патологія нирок: зменшення швидкості клубочкової фільтрації, протеїнурія, хронічна хвороба нирок.

8. Ранні інсульти, транзиторні ішемічні атаки.

9. Периферична невропатія: хронічний біль, больові кризи, парестезії, порушення чутливості.

10. Кардіальні симптоми: серцеві аритмії, порушення провідності, дисфункція клапанів, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, інфаркт міокарда, серцева недостатність, раптова смерть.

11. Порушення слуху, тинітус.

12. Психічні розлади (депресія).

13. Стомлованість (Eng et al., 2006).

Характерним для хвороби Фабрі є периферичний невропатичний біль – невропатія дрібних волокон Фабрі, що спричинено дисфункцією нейронів маломієлінізованих і немієлінізованих нервових волокон. Доповідач зазначив, що виділяють два основні типи больового синдрому:

- хронічний пекучий, ниючий біль, локалізований у долонних поверхнях кистей і підшовних поверхнях стоп; такі акропарестезії відчуваються як печіння та/або поколювання, супроводжуються болем та неприємними відчуттями;
- кризи Фабрі характеризуються інтенсивним, нестерпним, виснажливим болем у кистях і стопах, що іррадіює проксимально; стан епізодичний, триває від хвилин до декількох тижнів, не купірується введенням наркотичних анальгетиків; тригерами є зміна температури тіла, фізичні навантаження, втома, стрес, зміни погоди (Schiffmann, Scott, 2002; Möller, Jensen, 2007).

До інших проявів невропатії тонких волокон відносять дисфункцію вегетативної нервової системи (Cable et al., 1982): гіпогідроз, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, продукції слини, слізної рідини, мозкового кровопостачання, ортостатичну гіпотензію.

Ю.В. Фломін наголосив на дефіциті інформації щодо хвороби Фабрі серед лікарів, адже час від маніфестації до постановки діагнозу становить в середньому 15 років у чоловіків та 18 років у жінок. При підозрі на хворобу Фабрі необхідно провести: визначення ферментної активності α -GAL A в лейкоцитах, плазмі, сухих плямах крові (DBS) та молекулярно-генетичний аналіз (Desnick et al., 2003; Oqvist et al., 2009; Wilcox et al., 2008). Важливим фактом є доступність ферментної та молекулярно-генетичної діагностики (при зниженні активності ферменту) хвороби Фабрі, яку проводять в ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories (Австрія) завдяки підтримці ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Терапевтична допомога пацієнтам з орфаними захворюваннями організована компанією Sanofi Genzyme та підкріплена державними закупівлями. Патогенетичне лікування включає призначення ферментозамісної терапії (ФЗТ), зокрема препаратом Фабразим®* (агалсидида бета). До слова, Sanofi Genzyme забезпечує 4 дорослих пацієнтів із хворобою Фабрі за рахунок власної гуманітарної програми.

Оптимальне лікування також включає симптоматичні методи, фармакотерапію (знеболювальні, гіпотензивні засоби, антидепресанти), діаліз, трансплантацію нирок, встановлення штучного водія ритму (Eng et al., 2006).

Больові феномени хвороби Фабрі



Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, д. мед. н., професор **Михайло Михайлович Орос** поділився власним досвідом діагностики хвороби Фабрі на підставі клінічного випадку.

Пацієнт, 17 років, скаржився на виразний пекучий, нестерпний біль у стопах та кистях, періодичне виникнення суїцидальних думок унаслідок неможливості витримувати

інтенсивність больового синдрому, додатково зазначав періодичну сухість кистей рук. У пацієнта було діагностовано хворобу Фабрі.

У таблиці 1 наведено стадії перебігу хвороби Фабрі. Також професор представив перелік клінічних ознак, що можуть допомогти лікареві запідозрити хворобу Фабрі та обстежити пацієнта на предмет її наявності.

Окрім того, пан Михайло рекомендував власний перелік нозологій диференційного пошуку при виявленні зазначених клінічних ознак:

- ревматоїдний артрит, васкуліти, гостра ревматична лихоманка (біль, лихоманка);
- синдром хронічної втоми (ангіокератоми);
- поліневрити;
- поліміозит;
- розсіяний склероз (виявлення білих вогнищ при нейровізуалізації);
- демієлінізувальна поліневропатія;
- кардіоміопатія, кардит;
- системний червоний вовчак;
- гострий апендицит (інтенсивний абдомінальний біль);
- гломеруло- та тубулопатія;
- лізосомні хвороби накопичення (хвороба Фабрі);
- ураження рогівки при тривалому прийманні амідарону (здатен накопичуватися в лізосомах та блокувати α -галактозидазу);
- силікоз (ураження нирок).

Обґрунтування необхідності своєчасного виявлення хвороби Фабрі полягає у наявності та доступності патогенетичної ФЗТ, що дозволяє рятувати життя пацієнтів за умови раннього призначення препаратів:

- агалсидида альфа у дозі 0,2 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні;
- агалсидида бета по 1 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні.

Ефективність ФЗТ у чоловіків і жінок є приблизно однаковою. Крім того, через наявність у жінок залишкової активності ферменту в них рідше продукуються антитіла до препарату ФЗТ. При лікуванні дітей застосовують препарат у тій самій дозі, що й у дорослих – 1 мг/кг кожні два тижні.

У дослідженнях доведено, що лікування препаратом Фабразим® сприяє зменшенню розміру серця, поліпшує серцеву функцію та підвищує толерантність до фізичного навантаження (Weidemann et al., 2009; Spinelli et al. 2004; Beer et al., 2006; Breunig et al., 2006; Kallikokoski et al., 2006; Imbriaco et al., 2009; Bieri et al. 2006; Strotmann et al., 2007).

Додатково підтверджено вплив препарату Фабразим® на інші клінічні прояви. Так, він знижує виразність больового синдрому (Eng et al., 2001; Germain et al., 2007; Wilcox et al., 2004; Hilz et al., 2004; Breunig et al., 2006); зменшує скарги з боку шлунково-кишкового тракту (Guffon et al., 2004; Banikazemi et al., 2005; Wraith et al., 2008); поліпшує відвідуваність школи дітьми (Wraith et al., 2008); підвищує якість життя (Eng et al., 2001; Germain et al., 2007; Wilcox et al., 2004; Guffon et al., 2004; Wraith et al., 2008).

Симптоматична терапія дозволяє відкоригувати додаткові клінічні прояви та поліпшити якість життя пацієнтів (табл. 2).

Насамкінець професор М.М. Орос зазначив, що раннє лікування допомагає запобігти накопиченню ліпідів, прогресуванню хвороби та незворотному ураженню органів. Безоплатна діагностика надає можливість раннього виявлення хворих, незалежно від соціального статусу та фінансового забезпечення, а благодійне забезпечення компанією «Санофі» патогенетичної терапії препаратом Фабразим® є безпечною та ефективною можливістю рятувати життя пацієнтів із хворобою Фабрі.

Підготувала **Маргарита Марчук**



* Лікарський засіб Фабразим®, порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 2352 від 28.11.2019.

Нові можливості терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу

Нещодавно увагу лікарів-неврологів, що займаються проблемою розсіяного склерозу (РС), було прикуто до появи в Україні препарату Лемтрада (алемтузумаб). Із цього приводу компанія «Санофі» – глобальний лідер у розробці та впровадженні оригінальних лікарських засобів – провела в Києві спеціальний науково-освітній захід «Новий вимір терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу в Україні» (31 жовтня 2019 р.) за участю експертів із лікування цього важкого аутоімунного захворювання.

Зі вступною доповіддю виступив Халед Есмаїл, керівник глобального підрозділу з медичних питань розсіяного склерозу Китаю та країн, що розвиваються, компанії «Санофі». Він ознайомив аудиторію з досягненнями та планами компанії в розробці та впровадженні новітніх засобів для боротьби з РС – хронічного захворювання центральної нервової системи, що вражає переважно молодих людей, впродовж кількох років призводить до інвалідизації, руйнує життєві плани. За даними епідеміологічних досліджень, у світі нараховується близько 2,5 млн хворих, із них біля 500 тис. – у країнах, що розвиваються.

Спільними проблемами для таких країн є недостатній рівень діагностики та охоплення хворобо-модифікуючою терапією (ХМТ), що здатна змінювати перебіг РС шляхом відтермінування тяжкої інвалідизації. Саме у сегменті ХМТ компанія «Санофі»

успішно реалізовує глобальні ініціативи, які докорінно змінюють підходи до лікування пацієнтів із ремітуючо-рецидивуючим РС (РРРС).

Димітріус Каруссіс, професор, директор Центру розсіяного склерозу та відділення нейроімунології університетської клініки Хадасса (Єрусалим, Ізраїль) розповів, як результати тривалих досліджень алемтузумабу допомогли сформувати новітню концепцію лікування РС. На зміну традиційній двофазній концепції патогенезу РС («запалення – атрофія») сформувалося нове уявлення про континуум патологічного процесу в ЦНС. Як запалення, так і атрофія наявні на всіх стадіях захворювання і є драйверами переходу від рецидивуючого до вторинно-прогресуючого перебігу.

Субстрат аутоімунного запалення – Т- і В-лімфоцити – виявляються у ЦНС хворих на РС на всіх стадіях і розглядаються як основна мішень імунотерапії. За механізмами дії сучасні засоби імунотерапії РС мають суттєві відмінності. Одні викликають тимчасову депопуляцію імунокомпетентних лімфоцитів за рахунок таргетного лізису (окреліумаб), інші пригнічують їхню проліферацію (азатіоприн, терифлуномід) або знижують здатність до міграції (фінголіомод, наталіумаб). Проте майже всі препарати, що дотепер застосовували для імунотерапії РС, чинять транзиторні, а не постійні ефекти в системі імунної відповіді. Ці тимчасові зміни, як демонструють клінічні дослідження та практика, призводять до зниження активності захворювання та відтермінування інвалідизації.

Чи можна лікувати РС радикальніше, ніж просто стримуючи процес? Результати основних і розширених клінічних досліджень алемтузумабу дали можливість



уперше заговорити про принципово новий підхід в лікуванні цього захворювання. Алемтузумаб – це моноклональне антитіло проти антигена CD52, який експресується у великій кількості на мембранах Т- і В-лімфоцитів. Тривала клінічна ефективність алемтузумабу пов'язана з унікальними якісними змінами у складі й функціях клітин імунної системи.

Так, за даними аналізу дворічних результатів дослідження CARE-MS Core, у процесі репопуляції лімфоцитів відбувався зсув від прозапального до протизапального фенотипу. Після відновлення внаслідок лейкопенії у пацієнтів, лікованих алемтузумабом, спостерігали збільшення субпопуляцій регуляторних Т-клітин, які здатні «перезавантажити» імунну систему в бік переважання регуляторних, а не патологічних імунних відповідей. Також після терапії алемтузумабом змінювався склад В-клітин на користь зрілих наївних В-лімфоцитів, натомість реєстрували стійке пригнічення популяцій клітин пам'яті, які залучені до патогенезу РС.

При розширеному спостереженні за пацієнтами з основних досліджень CARE-MS 60% учасників внаслідок терапії алемтузумабом за сім років досягли показника NEDA, що означає відсутність ознак активності захворювання. У 69% хворих, які отримували алемтузумаб, мала місце стабілізація статусу

інвалідизації. Але найважливішим результатом виявилось зниження ступеня інвалідизації у 44% випадків. Отже, уперше стала можливою терапія, яка не лише сповільнює прогресування РС, але й здатна відновлювати функціональний статус пацієнтів, які вже мали інвалідизувальний неврологічний дефіцит.

У другій частині лекції професор Каруссіс розкрив практичні аспекти застосування інноваційної терапії. Експерт сформулював критерії відбору кандидатів для отримання терапії препаратом Лемтрада:

- особи з високоактивним РС, незважаючи на повний і адекватний курс лікування принаймні однією терапією, що модифікує захворювання *чи*
- пацієнти з тяжким захворюванням, яке швидко розвивається та має ≥ 2 інвалідизуючих рецидивів протягом одного року, і з ≥ 1 ураженнями, що підсилені гадолінієм на МРТ головного мозку, чи значним збільшенням навантаження на ураження T2 порівняно з нещодавнім МРТ.

На підставі даних клінічних досліджень та власного досвіду лікування перших пацієнтів у клініці Хадасса професор Каруссіс додатково відмітив наступні категорії пацієнтів:

- переважно хворі з показниками за розширеною шкалою оцінки виразності інвалідизації (EDSS) $< 6,0$;
- переважно молоді люди з короткою або середньою тривалістю захворювання, в яких ще не настали незворотні зміни у ЦНС.

Лемтрада – наукоємний специфічний лікарський засіб, що потребує чіткого дотримання протоколу терапії. Він містить такі обов'язкові заходи, як інформування та навчання пацієнтів, моніторингу відповіді на лікування та побічних ефектів за визначеними критеріями, премедикація перед введенням кожної дози та інші критерії безпеки.

У більшості випадків для досягнення результатів, які спостерігалися у клінічних дослідженнях, достатньо двох курсів терапії алемтузумабом з інтервалом 12 місяців. Препарат призначають шляхом внутрішньовенних інфузій у дозі 12 мг протягом п'яти послідовних днів у перший курс і трьох днів – у другий. За потреби, орієнтуючись на клінічну відповідь, можна застосовувати третій та четвертий курси терапії. Профіль побічних ефектів є передбачуваним та керованим, що професор продемонстрував на клінічних випадках.





Тетяна Іванівна Негрич, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, поділилася з присутніми безцінним досвідом вивчення довготривалої ефективності та безпеки препарату Лемтрада в міжнародних клінічних дослідженнях та окреслила важливі перспективи для українських пацієнтів.

Львівський обласний центр розсіяного склерозу більш ніж дев'ять років бере участь у міжнародних клінічних випробуваннях алетузумабу. Українські фахівці стали свідками віддалених ефектів терапії, які продовжують вражати після закінчення курсу лікування. Короткочасне терапевтичне втручання на роки стабілізує імунну відповідь і припиняє континуум прогресування уражень у ЦНС, що створює умови для репарації та поліпшення віддаленого прогнозу.

Із позицій сучасної концепції імуннопатогенезу РС та даних доказової медицини алетузумаб відкриває нову категорію у веденні осіб із РРРС. Це лікування, що має вищу ефективність у зменшенні кількості загострень порівняно із медикаментами базисної терапії (препарати інтерферону та глатирамеру ацетат). У дослідженнях III фази CARE-MS I та CARE-MS II, а також їхній продовженій до дев'яти років фази спостереження (TORAZ) вивчали наслідки раннього призначення терапії алетузумабом хворим із високоактивним (агресивним) перебігом РРРС.

Основним критерієм високої активності захворювання є два або більше загострень за останній рік та одне чи більше активних уражень на МРТ. Коментуючи цей важливий показник, професор Негрич зазначила, що в західних регіонах України середня частота загострень у пацієнтів із РРРС становить 4-5 на рік. Це означає, що 80-90% хворих мають високоактивний перебіг і можуть бути кандидатами на терапію алетузумабом.

У зазначених дослідженнях чітко продемонстровано стабільні ефекти терапії алетузумабом у вигляді достовірного зниження частоти загострень та індексу інвалідизації. Крім того, у більшості хворих спостерігалася досягнення відсутності ознак прогресування відповідно до даних нейровізуалізації. Стабілізацію або зниження оцінок за шкалою EDSS через дев'ять років реєстрували у 68-77% пацієнтів, що проходили лікування алетузумабом. При цьому близько половини хворих протягом періоду спостереження не потребували додаткової ХМТ.

У завершальній доповіді доктор **Халед Есмад** нагадав про ще один лікарський засіб ХМТ в активі компанії «Санофі» та уточнив профілі пацієнтів для індивідуалізованого вибору терапії РС.

Обаджіо (терифлуномід) діє як селективний імунomodulatory, пригнічуючи проліферацію лімфоцитів. Контроль аутоімунного запалення у ЦНС та асоційовані клінічні ефекти реалізуються при тривалому пероральному прийманні препарату. Основу доказової бази ефективності та безпеки терифлуноміду в лікуванні РРРС складають плацебо-контрольовані дослідження III фази TEMSO і TOWER, в яких показано стабільний ефект щодо зниження частоти рецидивів на 32 і 36% відповідно. Імовірність погіршення рівня інвалідизації зменшувалася на 47% у хворих, яких переводили на Обаджіо після однієї попередньої терапії, та на 79% серед тих, хто попередньо отримував ≥ 2 курсів ХМТ.

Результати розширеного до 10 років спостереження за учасниками досліджень TEMSO і TOWER підтвердили стабільність ефектів лікування Обаджіо за основними критеріями оцінювання — динамікою EDSS, частотою рецидивів та активністю захворювання. Також наявні результати ретроспективного реєстру Teri-RADAR, які дозволили зробити позитивні висновки щодо ефективності та безпеки застосування Обаджіо в умовах реальної практики.

За сучасною класифікацією терифлуномід відноситься до пероральних засобів ХМТ помірної ефективності. Хворих, які можуть отримати найбільшу користь від лікування, можна розділити на дві категорії. До першої відносяться молоді пацієнти з нещодавно встановленим діагнозом РРРС (у межах 2-3 років), яким уперше призначають ХМТ, зазвичай після 1-2 загострень, лікованих внутрішньовенними кортикостероїдами. Другу категорію становлять особи із тривалишим перебігом РРРС (3-4 роки), які вже отримували ХМТ (наприклад, інтерфероном), але не задоволені результатами через персистуючий неврологічний дефіцит. Важливою умовою для призначення Обаджіо є готовність пацієнтів до тривалого перорального приймання препарату.

Повертаючись до препарату Лемтрада, доповідач ще раз підкреслив особливий статус цього засобу високоефективної короткочасної терапії та його місце в арсеналі лікування РС. Пріоритетною цільовою групою є молоді пацієнти з високою активністю РРРС, що визначається як два або більше загострень за останній рік або поява принаймні одного нового вогнища у ЦНС, що накопичує гадоліній.

Насамкінець Халед Есмад підкреслив важливість раннього терапевтичного втручання при РС, адже ураження ЦНС відбувається швидко. Оптимізація ХМТ потребує ретельного індивідуалізованого оцінювання ознак хвороби



з огляду на очікування пацієнта та його прихильність до лікування. Безперервне моніторування терапевтичної відповіді необхідне для своєчасного визначення потреби у зміні лікування. Обидва препарати ХМТ, які пропонує компанія «Санофі» для терапії РРРС, спрямовані на швидке досягнення контролю над перебігом захворювання, незалежно від попередніх спроб лікування, та тривалого утримання клінічних результатів, що важливі для кожного хворого.

Підготував **Сергій Романюк**

3



«Реанімаційні заходи» для нейрона в умовах ішемічного каскаду

До вашої уваги представлено огляд доповідей, присвячених обґрунтуванню необхідності призначення нейропротекторної терапії при гострому інсульті, що ґрунтується на даних доказової бази й досвіді Японського товариства неврологів та інсультологів. Доповіді прозвучали в межах науково-освітнього форуму «Академія інсульту – 2019», що відбувся 31 жовтня – 1 листопада в Києві. Україну вперше відвідав професор-невролог з Японії зі світовим ім'ям – Юкіто Шіногара, що є экс-президентом Японської асоціації боротьби з інсультом та Азіатсько-Тихоокеанської організації спеціалістів з інсульту. Також він очолював авторський колектив із розробки японських настанов щодо менеджменту інсульту в 2004 та 2009 рр.

Менеджмент інсульту в Японії: сучасні японські керівництва з лікування інсульту



Професор Юкіто Шіногара (лікарня Татікаві, Токіо, Японія) приділив увагу статистичним даним: тривалість життя японців станом на 2017 р. в середньому складала 81,09 року (чоловіки) та 87,26 року (жінки). Тривалість активного життя населення Японії – найвища у світі – 72,14 та 74,79 року відповідно. Якщо у 70-х рр. минулого сторіччя інсульт був лідером серед причин смерті японців, то вже у 2017 р. смертність від інсульту суттєво знизилася до третього місця після онкології та патологій серця. Захворюваність на інсульт залишилася без змін, хоча частка тяжких випадків знизилася. Успіхи Японії в плані боротьби з інсультом професор Шіногара пов'язує зі зміною способу життя громадян (наприклад зменшення споживання солі з 10 до 6 г/добу), регулярними щорічними обстеженнями їхнього стану здоров'я та високими стандартами надання медичної допомоги у країні. Зокрема, Японія посідає 1-ше місце у світі за кількістю комп'ютерних томографів і друге – за кількістю апаратів МРТ.

Японські спеціалісти розробили власні рекомендації щодо боротьби з інсультом, відштовхуючись насамперед від проведених у країні досліджень. Японські досягнення в боротьбі з інсультом свідчать про ефективність застосування японських підходів до менеджменту інсульту. Цікавою тенденцією за період з 1984 по 2007 рр. є скорочення частки лакунарних інсультів (з 49,1 до 19,0%) на тлі підвищення частоти розвитку кардіоемболічного (з 17,2 до 27,9%) та атеротромботичного (з 27,7 до 50,1%) (Shinohara et al., 2006), що, ймовірно, пов'язано зі зміною стилю життя японців. На сьогоднішній відсотковий розподіл за підтипами інсульту в Японії не відрізняється від такого у Європі.

Юкіто Шіногара зазначив, що перші клінічні рекомендації в Японії щодо терапії інсульту опубліковані у 2004 р., наразі готується вже 4-те видання. Японський протокол з менеджменту інсульту практично ідентичний протоколам США та Європи, за винятком незначних відмінностей:

1. Використання меншої дози тромболітичного агенту (0,6 мг/кг на відміну від 0,9 мг/кг за європейським протоколом). Японці генетично більш схильні до кровотеч, ніж європейці. Результати досліджень J-ACT, NINDS, SITS-MOST, STARS, CASES, NINDS довели, що доза 0,6 мг/кг альтеплази однаково ефективна у японського населення як і 0,9 мг/кг в європейській популяції. При цьому дозування 0,6 мг/кг пов'язане з нижчим ризиком кровотеч.

2. Призначення антитромбоцитарних препаратів, цилостазолу для профілактики. Як зазначалося вище, японці характеризуються більшою схильністю до кровотеч, тому доза тромболітичного засобу є меншою; іншим нюансом, зумовленим цією особливістю, є достатня ефективність цилостазолу (інгібітора фосфодіестерази м'якої дії) у плані вторинної профілактики (Shinohara et al., 2011). Якщо прийняте рішення про призначення ацетилсаліцилової кислоти, дозу суттєво зменшують. Утім, дані щодо архітектоніки пристінкового тромбу підтверджують наявність значної кількості тромбоцитів та фібрину, що свідчить про активацію коагуляційного каскаду. Тому слід розглядати питання призначення комбінованого лікування (антитромбоцитарні та антикоагулянтні засоби) для профілактики некардіоемболічного інсульту.

3. Призначення меншої дози антикоагулянтів літнім пацієнтам.

4. Застосування з метою захисту пенумбри едаравону, який пригнічує перекисне окиснення ліпідів, окисливний стрес, ендотеліальне ураження та загибель нейронів.

В Японському протоколі зазначено: «Едаравон, із метою забезпечення прогностичного нейропротекторного ефекту, рекомендовано призначати пацієнтам із гострим церебральним інфарктом (тромбоз або емболія) (*рівень доказовості В*)» (Shinohara et al., 2011). Причиною включення едаравону до протоколу лікування була статистично достовірна користь щодо поліпшення функціональних результатів за шкалою Ренкіна через три місяці після інсульту в групі едаравону (Edaravone Acute Infarction Study Group, 2003). В іншому дослідженні відзначено переваги призначення едаравону порівняно з антитромбоцитарним агентом озагрелом при некардіоемболічному ішемічному інсульті (Shinohara et al., 2009). До того ж виявлено, що додавання едаравону до тромболітичної терапії сприяє зниженню частоти симптоматичного внутрішньочерепного крововиливу та поліпшенню результатів лікування (Yamaguchi, 2017).

Модератори та присутні в залі лікарі скористалися унікальною нагодою й задали професору Шіногарі декілька запитань. Професор підтвердив, що 100% населення покривається державною програмою страхування здоров'я, хоча в деяких випадках певну частину витрат на терапію пацієнт сплачує самостійно. Лікування едаравоном також повністю або частково компенсується державним медичним страхуванням. Наразі до 70% пацієнтів із гострим інсультом в Японії отримують едаравон. Препарати тваринного походження (церебралізін) в Японії взагалі не використовуються, і професор Шіногара про застосування цього препарату при інсульті ніколи раніше не чув.

На завершення спікер наголосив, що своєчасна діагностика та оптимальна терапія з доведеною ефективністю є запорукою зменшення летальності внаслідок інсульту. Едаравон є суттєвим важелем впливу в умовах критичного стану – ішемії нейронів головного мозку при інсульті.

Ефективна стратегія захисту мозку від вторинного ушкодження в умовах ішемії



Завідувачка кафедри нервових хвороб та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Дніпропетровської державної медичної академії, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Людмила Антонівна Дзяк розкрила питання досягнення перспективної терапевтичної мети захисту мозку в умовах гострої ішемії.

Актуальність проблеми підтверджується статистичними даними, що були опубліковані 2017 р. у виданні *The Lancet Neurology*: інсульт є першопричиною втрати потенційних років життя внаслідок непрацездатності та передчасної смерті (у 47,3%); летальні випадки через інсульт складають 67,3%. За даними 2018 р., захворюваність на інсульт в Україні становить 280-290 випадків на 100 тис. населення. Щороку в нашій країні інсульт забирає життя 40-45 тис. осіб, що дорівнює 87 випадкам на 100 тис. населення, тоді як у Європі – 37-47 випадкам на 100 тис. населення.

Спікер зауважила, що кожної хвилини при інсульті необоротно ушкоджується 2 млн нейронів, тож відстрочення часу до порятунку мозкової речовини підвищує ризик інвалідизації та смерті (Saver, 2005). Важливо розуміти, що загиблі нейрони є тригерами вторинного ураження мозку. Кожного року відбувається еволюція поглядів, спрямована на розширення показань і терапевтичного вікна для надання допомоги з доведеною ефективністю – тромболітизму та тромбекстракції. Проводяться передові діагностичні процедури, наприклад комп'ютерно-томографічна (КТ) перфузія для детекції ядра інфаркту та пенумбри (зони потенційно оборотної ішемії).

Окрім того, в ішемізованій тканині мозку відбувається низка патологічних процесів. Так, глутамат-кальцієвий каскад включає:

- надлишкове вивільнення глутамату із закінчення ішемізованих нейронів (ексайтотоксичний вплив);
- активацію рецепторів NMDA/AMPA, кайнату (Watkias et al., 1990);
- вхід Ca^{2+} у клітину ззовні та вихід із внутрішньоклітинного депо, активацію кальпаїну та ушкодження цитоскелету;
- збільшення мітохондріальної проникності за рахунок відкриття вольтаж-залежних проникних мітохондріальних пор (Zhao et al., 2019);
- розвиток мітохондріальної дисфункції, зниження синтезу АТФ;
- запуск перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), ферментативного розщеплення;
- порушення клітинної мембрани та вивільнення арахідонової кислоти, що є попередником факторів ПОЛ: простагландинів, тромбоксану, гідрокси- й гідропероксидних кислот, лейкотрієнів;
- зниження функціонування антиоксидантних захисних систем в умовах ішемії;
- формування окисного стресу, активацію ендонуклеаз та фрагментацію ДНК (Shirley et al., 2014);
- апоптоз клітини, ураження міжендотеліальних контактів, ендотеліальної вистілки, розвиток ендотеліальної дисфункції.

Судинна патологія пов'язана з порушенням синтезу або функціонування в судинній системі оксиду азоту (NO). Продукцію NO в організмі каталізують три ізоформи ферменту синтази NO (NOS): конструктивні (нейрональна, ендотеліальна) та індукційна (макрофагальна), субстратом для яких слугує амінокислота L-аргінін. Гіперпродукція NO за рахунок експресії нейрональної та індукційної NOS – ключові фактори загибелі нейронів, астроцитів і клітин мікроглії. Дефіцит ендотеліальної NOS призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, вазоконстрикції та тромбоутворення.

Парадокс проведення тромболітизму та реперфузійних процедур як терапевтичних заходів полягає у розвитку реперфузійного синдрому: вторинне ураження тканин активними формами кисню при відновленні кровопостачання у тривалій ішемізованій ділянці (Lin et al., 2016; Chen et al., 2018). При реперфузійному синдромі протягом двох хвилин після відновлення кровотоку виникає гіперемія, яка призводить до вазомоторного паралічу з наступною гіперперфузією (Chen et al., 2018). У реакціях окисного стресу NO має антиоксидантні властивості, однак при накопиченні у тканинах на тлі дефіциту ендотеліальної NOS може посилювати негативні ефекти активних форм кисню (нітрозативний чи нітративний стрес), що є провідними механізмами розвитку локальної ішемії мозку з порушенням гомеостазу всього клітинного кластера (Chamorro et al., 2016; Tao et al., 2012).

Механізм ішемічного реперфузійного ушкодження головного мозку включає окисливний стрес, інфільтрацію лейкоцитами, адгезію і агрегацію тромбоцитів, активацію комплементу, мітохондріальні механізми, порушення гематоенцефалічного бар'єру, що в сукупності веде до розвитку набряку або геморагічної трансформації (Lin et al., 2016). Тому сьогодні існує гостра потреба у визначенні нових лікувальних альтернатив для пацієнтів з ішемічним інсультом.

Л.А. Дзяк зазначила унікальні терапевтичні властивості препарату едаравон, який з 2009 р. включений у протокол лікування гострого ішемічного інсульту в Японії (*рівень доказовості В*) (Miyaji et al., 2015). Едаравон (Ксаврон) – блокатор ішемічного каскаду, низькомолекулярний антиоксидант, який шляхом пасивної дифузії проникає через клітинні мембрани й активно поглинає пероксидальні радикали. Едаравон – амфільна молекула, яка «ловить» як водо-, так і жиророзчинні вільні радикали. При ішемічному інсульті едаравон (Watanabe et al., 2018):

- блокує NMDA-рецептори, що зменшує надходження кальцію до клітини;
- знижує інтенсивність перекисного окиснення ліпідів;
- поглинає вільні радикали;

- збільшує продукцію нейронального NO, блокує активацію нейрональної та індукційної NOS;
- опосередковано блокує продукцію медіаторів запалення;
- зменшує адгезію клітин на ендотелії.

Доповідка докладніше зупинилася на доказовій базі ефективності едаравону при інсульті. Встановлено, що препарат сприяє підвищенню вдвічі частоти ранньої реканалізації при проведенні тромболізу (Kikuchi et al., 2013). Також у ретроспективному обсерваційному дослідженні (n=11 508) виявлено, що раннє додаткове призначення едаравону разом з ендovasкулярним втручанням знижує летальність (групи ендovasкулярної процедури — 17,3, комплексної терапії з едаравоном — лише 9,8%), у два рази знижує частоту внутрішньочерепних крововиливів (2,7 та 1,4% відповідно) та поліпшує функціональний стан пацієнтів при виписці (Enomoto et al., 2019).

На основі метааналізу трьох випробувань доведено, що функціональні результати, оцінені за шкалою Ренкіна, поліпшуються вдвічі при додаванні едаравону до основної терапії (Feng et al., 2011). У базовому реєстраційному дослідженні впливу едаравону на гострий інфаркт головного мозку (n=250) без проведення тромболізу при призначенні препарату в перші 24 год у кожного третього пацієнта (в перші 72 год — у кожного другого) були повністю відсутні постінсультні наслідки через три місяці після події (Otomo et al., 2003).

Ксаврон (едаравон) — вітчизняний генерик японського препарату Радікат, що представлений у формі розчину для ін'єкцій 1,5 мг/мл в ампулах по 20 мл.

Додатково при інсульті, спираючись на власний досвід, професор Л.А. Дзяк порекомендувала застосовувати L-аргінін (Тівортін), що являє собою єдиний субстрат синтезу NO — базового компоненту фізіологічного функціонування ендотелію, а також (Bai et al., 2009):

- зменшує адгезію лейкоцитів до судинної стінки;
- знижує проліферацію гладком'язових клітин судин, що запобігає патологічному ремоделюванню;
- пригнічує агрегацію тромбоцитів;
- сприяє вазодилатації.

L-аргінін (Тівортін) використовують по 100-200 мл внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів (починаючи з 4-го дня після судинної катастрофи) та надалі по дві мірні ложки (10 мл) 2-3 р/добу 14 днів.

Насамкінець доповіді Л.А. Дзяк зауважила, що завдяки описаним вище механізмам дії едаравон (Ксаврон) та L-аргінін (Тівортін) мінімізують реперфузійно-ішемічне пошкодження та сприяють відновленню фізіологічного ендотеліального функціонування, тобто впливають на ключові аспекти в умовах ішемічного пошкодження мозку.

Реперфузійний механізм збереження мозку в гострому періоді інсульту



Д. мед. н., професор, завідувач кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ) **Микола Сфремович Поліщук** приєднався до попереднього спікера щодо необхідності розв'язання проблеми нейропротекції в умовах гострої ішемії. Як відомо, ішемічний інсульт виникає внаслідок атеросклеротичних змін, тромбемболії, стенозу судин, що призводять до зниження церебрального перфузійного тиску. Останній залежить від середнього артеріального тиску (АТ) — суми показників діастолічного й третини пульсового, а також внутрішньочерепного тиску. Перфузійний тиск має становити ≥ 80 мм рт. ст., середній АТ ≥ 90 мм рт. ст. Таким чином, системний АТ не слід знижувати, якщо при ішемічному інсульті він не вищий за 180/100 мм рт. ст., а при геморагічному — за 145 мм рт. ст.

Артеріальна гіпертензія та помірна гіперволемія є важливими факторами профілактики розширення зони напівтіні, а нормальна осмолярність та нормоглікемія — запобігання набряку мозку. Адекватна гемодинаміка та оксигенація крові — обов'язкові елементи невідкладної терапії ішемічного інсульту. Після отримання результатів КТ-ангіографії тактика залежить від таких характеристик тромбозу:

- поширений невисокий тромб є показанням для проведення тромбекстракції;
- тромбування внутрішніх артерій (довжина тромбу ≤ 8 мм) — передбачає проведення тромболізу протягом 3-4,5 год;

- за наявності тромбів різного розміру слід розглянути ендovasкулярні втручання: тромбекстракцію, тромбаспірацію протягом 6-9 год (максимум до 12 год).

Оскільки кількість ішемічних інсультів в Україні становить понад 80 тис. на рік, а в перспективі за оптимальної організації допомоги тромбекстракцією та тромболізом буде забезпечено не більш ніж 10% пацієнтів, треба визначити альтернативний варіант допомоги при інсульті. Використання едаравону (фенілметилпіразолону) — японський протокольний стандарт лікування гострого ішемічного інсульту, розроблений завідувачем кафедри неврології Медичного університету Окаяви (Японія), професором Коджі Абе наприкінці 1980-х рр. Із 2000-х рр. едаравон широко застосовують при гострому ішемічному інсульті в Японії, а з 2009 р. він включений в японський протокол лікування гострого ішемічного інсульту. Едаравон зарекомендував себе як ефективний засіб при бічному аміотрофічному склерозі, а з 2017 р. затверджений FDA для лікування даної нозології.

Доповідач зазначив, що едаравон є блокаторм ішемічного каскаду для ранньої емпіричної терапії гострого ішемічного інсульту чи транзиторної ішемічної атаки. При застосуванні в першу добу препарат дозволяє повністю уникнути постінсультних наслідків у кожного 3-го пацієнта, а в 7 із 10 спостерігається значне поліпшення загального неврологічного стану; при застосуванні в перші 72 год

у кожного 2-го хворого виявляється значне поліпшення загального стану (Otomo et al., 2003; Feng et al., 2011). Додатково спікер навів дані останнього дослідження впливу раннього призначення едаравону при ендovasкулярній реперфузійній терапії (тромбектомії). Препарат отримували 89,3% пацієнтів (середній вік — 75 років) із гострим ішемічним інсульт (n=11508) з перших 48 год від початку події до 14 днів. Виявлено, що у групі едаравону на відміну від плацебо (Enomoto et al., 2019): достовірно частіше (32,3 та 25,9% відповідно) досягнуто функціональної незалежності після виписки; спостерігалася нижча госпітальна летальність (9,8 та 17,3% відповідно); зафіксовано вдвічі нижчу частоту внутрішньочерепних крововиливів (2,7 та 1,4% відповідно).

Ксаврон (едаравон) — вітчизняний генерик японського препарату Радікат (1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону), випускається у формі розчину для ін'єкцій в ампулах по 20 мл № 2 та № 10. Вміст ампули розчиняють у 100 мл 0,9% NaCl та вводять внутрішньовенно протягом 30 хв вранці й увечері по 1 ампулі (30 мг).

Професор М.Є. Поліщук завершив доповідь словами: «Мозок — це час, тому при інсульті необхідно застосовувати всі методи, спрямовані на збереження функції головного мозку».

Підготувала **Маргарита Марчук**

3

Мама заговорить?

Бабуся піде на качелі?

Дізнайтесь більше про ефективне лікування

КСАВРОН

едаравон 30 мг

ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА

СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (OH[•]), 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 продукції арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекидне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функцій головного мозку. На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, притуплюючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. **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. РП МОЗ України: UA/16780/01/01 по 21.06.2023. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування. У зображенні використано фотографії акторів.

Поверни
ВІЛЬНИЙ РУХ у життя



ЛЕВОКОМ
ЛЕВОДОПА/КАРБІДОПА

- Базова терапія хвороби Паркінсона¹
- Ефективно контролює моторні прояви та зберігає якість життя^{1,2}
- Один з найдоступніших за ціною препаратів, що містять леводопу, в Україні³

[illegible][illegible]

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



Швейцарські стандарти якості

Сучасні досягнення у сфері діагностики й лікування нейродегенеративних захворювань та рухових порушень

У межах міжнародного конгресу, присвяченого хворобі Паркінсона та руховим порушенням, що проходив 22-26 вересня 2019 року в Ніцці (Франція), були обговорені передові досягнення в діагностиці та лікуванні пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями: хворобою Паркінсона (ХП), мультисистемною атрофією, прогресуючим над'ядерним паралічем. До вашої уваги представлено огляд результатів досліджень, презентованих на цьому визначному науковому заході.

Останні результати досліджень

За допомогою багатфакторного аналізу виявлено декілька специфічних для нейродегенеративних захворювань метаболічних моделей, зокрема патерн ХП, асоційований із мульти-системною атрофією (MSARF) та прогресуючим над'ядерним паралічем (PSPRP). Для MSARF характерний функціонально пов'язаний гіпометаболізм у мозочку (двобічно), стріатумі (більше у хвостатому ядрі) та невеликих ділянках медіофронтальної кори, тоді як гіперметаболічні ділянки були неспецифічними. PSPRP характеризувався гіпометаболізмом у лобовій корі (особливо префронтальній), хвостатому ядрі та відносним гіперметаболізмом – у мозочку й потиличній корі (Rus et al., 2019). Результати показали, що посилення експресії α -синукліну в клітинах крові CD45+ та підвищення рівня прозапальних цитокінів у плазмі можуть корелювати з розвитком деменції з тільцями Леві (Usenko et al., 2019).

Встановлено відсутність асоціації між відкладенням амілоїду, дослідженим за допомогою позитронно-емісійної томографії, та порушенням когнітивних функцій. Це свідчить про те, що амілоїдна патологія не є основним чинником когнітивних порушень на ранніх стадіях ХП. Однак залишається ймовірність того, що раннє навантаження мозку амілоїдом все ж може впливати на майбутній перебіг ХП (Stark et al., 2019).

Останнім часом ХП визнається хворобою з помітним впливом на кишечник. Досліджене поширення α -синуклеїну від кишечника до головного мозку при даній патології. Виявлено, що апендектомія пов'язана з незначним підвищенням ризику розвитку ХП (Hussain et al., 2019).

Цікаві дані щодо рутинної та доступної діагностики включали такі факти:

1. Лицьова брадикінезія (гіпомімія) корелює з виразністю ХП (за шкалою Хена – Яра), руховими параметрами за шкалою для оцінки паркінсонізму (UPDRS), зокрема розділом III UPDRS, когнітивними проявами за шкалою для оцінки когнітивних функцій при ХП (PD-CRS) та якістю життя. Дані свідчать, що брадикінезія обличчя може бути загальним показником ступеня тяжкості та когнітивного стану при ХП. Швидкість моргання – корисний додатковий інструмент для вимірювання брадикінезії обличчя, але погано корелює з немоторними ознаками (Maycas-Cepeda et al., 2019).

2. Пацієнти із ХП мають серйозні нюхові порушення порівняно із хворими на мультисистемну атрофію (МСА), прогресуючий над'ядерний параліч та суб'єктами контрольної групи. Моделі діагностування порушення нюху можуть бути корисними для розмежування ХП та атипового паркінсонічного синдрому (Watanabe et al., 2019).

Як відомо, немоторні симптоми є однією із причин інвалідизації хворих на ХП. У даному контексті варто зазначити, що чимала кількість досліджень були спрямовані на аналізування когнітивного профілю, емоційного стану та додаткових проявів у пацієнтів із ХП. Наприклад, наявні результати із приводу того, що апатія може суттєво впливати на якість життя та інші клінічні характеристики хворих на ХП із психозом. Вирізнана апатія пов'язана з високим проявом немоторних симптомів, надмірною денною сонливістю, значним рівнем тривоги та депресії, а також зниженою якістю життя. У 58,5% осіб із ХП спостерігали асоціацію апатії та депресії, у 38,2% – ізольовану апатію. Не були пов'язані з апатією: поточний вік, вік при діагностуванні ХП, оцінка за шкалою Хена – Яра, тривалість захворювання, використання селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або показник за монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA) (Wan et al., 2019).

Додатково виявлено кореляцію між апатією та когнітивним і руховим профілями у пацієнтів із ХП. Гальмування візуально-просторової функції та мовний дефіцит пов'язані зі зменшенням щоденної продуктивності, ймовірно, через обмеження у виконанні завдань, яке залежить від функцій лобової частки. Найвищі бали за MDS-UPDRS корелюють із поганими умовами соціального життя, що своєю чергою може асоціюватися з обмеженням мобільності. Таким чином, апатію слід враховувати для доповнення оцінки рухової та когнітивної функцій хворих на ХП (Muñoz et al., 2019).

Визнаними факторами ризику виникнення розладів імпульсного контролю (РІК) при ХП є високі дози агоністів дофаміну, ранній (або в юнацькому віці) дебют захворювання, чоловіча стать, імпульсивність, особиста або сімейна історія адиктивної



поведінки. Ускладнення прийняття рішень пацієнтами із ХП, особливо з супутнім РІК, було пов'язане зі зміною в регульованій системі винагород; 50% хворих відповідали критеріям РІК, тоді як у контрольній групі не було виявлено жодного випадку. В осіб із ХП спостерігалася тенденція до зниження соціального пізнання, виразніша при РІК. Клініцистам слід брати до уваги наявність РІК та порушень соціального пізнання при плануванні лікування (Zuazua-Vidal et al., 2019).

Біль — поширений немоторний симптом (НМС) при ХП, який важко піддається лікуванню. Дані свідчать, що порушення центральної ноцицептивної обробки відіграє певну роль у патогенезі болю при ХП. Крім того, біль нерідко ускладнюється іншими НМС, такими як порушення сну, вегетативна дисфункція та депресія, що можуть бути спричинені загальною патофізіологією. Виявлено, що біль надзвичайно поширений при ХП і незалежно пов'язаний із порушеннями сну, навіть у пацієнтів, що лікувалися дофамінергічними препаратами. Хоча біль може призвести до поганої якості сну, можливо також, що порушення сну знижує поріг болю (Ghosh et al., 2019).

Однією з основних клінічних особливостей МСА є розвиток вегетативної недостатності, включно з порушенням адренергічних, терморегуляторних, шлунково-кишкових та сечостатевиx вегетативних функцій. Показано, що аномальні дихальні патерни часто спостерігаються у пацієнтів із МСА і, схоже, не співвідносяться зі ступенем вегетативної недостатності, продемонстрованої при тестуванні. Аномальні форми дихання включали тахіпноє, атактичне дихання та дихання Чейна – Стокса. Порушення частоти та патерну дихання виникають при МСА, найімовірніше, внаслідок патологічного залучення центрів мозку, що беруть участь у дихальному контролі. Ці аномальні дихальні патерни можуть призвести до посилення симптомів ортостатичної гіпотензії, впливаючи на мозковий кровоток (Driver-Dunckley et al., 2019).

Принаймні один симптом дисфункції автономної нервової системи спостерігали у 71% осіб із ХП тривалістю <2 років (порівняно з 30,4% групи контролю та у 100% хворих на ХП після 3 років). Загальний ступінь виразності вегетативної дисфункції був легким (середнє значення за шкалою оцінки вегетативних симптомів ХП [SCOPA-AUT] $\pm$ стандартне відхилення 4,16 $\pm$ 5,0), але збільшився на 23, 86 та 0,3% протягом 1, 2 та 3-го років відповідно. Найчастішими симптомами були ніктурія (38,3%), закрепи (30,8%) та напруження під час дефекації (29%). Психіатричні симптоми та вік, але не рухові порушення, корелювали з симптомами вегетативної дистонії (Stankovic et al., 2019).

Р. Turcani et al. (2019) виявили значно меншу чутливість до барорефлексу в пацієнтів із ХП порівняно з такою групи контролю. Визначено значну кореляцію між зниженими значеннями чутливості до барорефлексу та підвищенням систолічного артеріального тиску ($p=0,003$) й ортостатичною гіпотензією у хворих на тяжку ХП ($p=0,048$), що можна пояснити більш тяжким перебігом ХП у пацієнтів, яким призначається комбінація леводопи/карбидопи/ентакапону.

Статева дисфункція є поширеним немоторним симптомом при ХП, але при візиті пацієнта до лікаря її часто ігнорують.

Алгоритм блок-схеми, запропонований неврологу, включає три етапи (Bronner et al., 2019):

1. Початковий скринінг та співбесіду з пацієнтом та партнером.
 2. Виявлення превалювання рухових симптомів (наприклад, тремор, гіпокінезія, брадікінезія, дискінезія, слинотеча), немоторних симптомів (депресія, апатія, дефіцит уваги, втрата лібідо, деменція та сечостатеві захворювання, нетримання сечі, еректильна дисфункція, біль тощо), впливу препаратів (затримка оргазму через антидепресанти, порушення імпульсного контролю тощо), а також міжособистісних стосунків (вигорання, відторгнення тощо).
 3. Застосування інтервенції за структурованим алгоритмом.
- Аспіраційна пневмонія є найчастішою причиною смерті при ХП. Зменшена чутливість до кашлю зумовлює аспіраційну пневмонію, що може бути пов'язано зі значним зниженням рівня регіонального церебрального кровотоку в лівій кутовій звинині порівняно з пацієнтами без зменшення чутливості (Tomita et al., 2019).

Новітні терапевтичні стратегії

У межах заходу було наголошено, що ведеться постійна робота новітніх стратегій курації хворих на ХП та вивчається потенційний ефект наявних лікарських засобів. Одним із них є PBT434 – новий інгібітор малої молекули α -синуклеїнової агрегації. У дослідженнях на моделях трансгенних тварин із ХП (A53T) та MCA (PLP- α -Syn) PBT434 сприяв зниженню агрегації α -синуклеїну, збереженню нейронів та поліпшенню рухової функції. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було продемонстровано залежну від дози фармакокінетику PBT434 після разового введення у дозуванні від 50 до 600 мг із середнім періодом напіввиведення до 9,3 год. Середня концентрація PBT434 у лікворі сягала 79% від концентрації у плазмі (Stamler et al., 2019).

Метою дослідження A. Prochiantz et al. (2019) була оцінка довготривалого нейропротективного ефекту одноразової білатеральної ін'єкції білка людини ENGRAILED-1 (hEN1) на моделі ХП, спричиненій аналогом меперидину (MPTP) у мавп. Відомо, що hEN1 відіграє ключову роль у розвитку мезенцефальних дофамінергічних нейронів і сприяє їхньому підтриманню/виживанню у дорослих осіб. Було показано, що нігральна ін'єкція hEN1 частково захищає від смерті нігровостриальних дофамінергічних нейронів та рухового дефіциту в нейротоксичних моделях ХП у мишей та мавп.

На 10-му тижні у мавп, які отримували hEN1, спостерігали значне зменшення показників інвалідизації, спричиненої ХП. Із 12-го по 18-й тиждень усі мавпи, які отримували hEN1, незалежно від часу введення (ранній чи пізній), виявляли значно більшу локомоторну активність, ніж у групі контролю. Порівняння результатів ранньої (6-й день) та пізньої (10-й тиждень) ін'єкції hEN1 показало статистичну різницю. Це дозволяє припустити, що лікування на ранніх стадіях (до симптоматичної фази) є ефективнішим, ніж на пізніх (симптоматична фаза). Повторна ін'єкція на 10-му тижні не давала додаткової користі. При розтині на 23-му тижні в усіх тварин, яких лікували hEN1, спостерігалася тенденція до збільшення кількості нейронів, що експресують тирозингідроксилазу. Результат підтверджує різні функції hEN1 як на мітохондріальному (трансляційне регулювання), так і ядерному (транскрипційне, епігенетичне регулювання) рівні.

Трансдермальний пластир із ротигоотином (агоністом дофаміну для лікування ХП) забезпечує повільне та постійне постачання препарату протягом 24 годин. Однак деякі пацієнти із ХП не можуть продовжувати використовувати його через місцеву реакцію (сильний свербіж, почервоніння та набряк при застосуванні на плечі, передпліччі, животі, боці, сідниці та стегні – місцях, затверджених у показаннях для застосування). Результати, отримані S. Itaya et al. (2019), свідчать, що ротигоотиновий пластир може бути застосований в області гомілки; концентрація ротигоотину в крові була дещо знижена у групі локалізації пластиру на гомілці, однак побічні явища виявилися незначними, а прихильність до терапії підвищувалася.

Аналіз взаємозв'язку між використанням β -блокаторів та поширеністю немоторних симптомів у пацієнтів із ХП виявив, що β -блокатори чинять позитивну дію щодо зниження частоти закріпів, а також апатії та уваги (Rangwala et al., 2019).

D. Khatri (2019) провів дослідження з метою з'ясувати можливий нейропротекторний та антидепресантний потенціал силімарину. Препарат нетоксичний навіть у високих дозах і застосовується у всьому світі при багатьох захворюваннях. Є дані про те, що силімарин долає гематоенцефалічний бар'єр і потрапляє у ЦНС. Тривале лікування пероральним силімарином протягом 21 дня (у дозуванні 50, 100 та 200 мг/кг) показало значне поліпшення поведінкової активності мишей за різними тестами. Виявлене також зниження рівня кортизолу в плазмі крові тварин. Отримані дані продемонстрували, що антидепресивна активність силімарину залежала від дози. Результатом дослідження є наукове обґрунтування використання силімарину для лікування депресивно-подібних симптомів, пов'язаних із ХП.

Підтверджено ефективність сублінгвального застосування 1% офтальмологічного розчину атропіну для терапії сіалореї при ХП. Очні краплі атропіну можуть забезпечити значну користь для лікування сіалореї, не викликаючи побічних ефектів, що виявлені при застосуванні пероральних препаратів (Pareesh et al., 2019).

Мутації гена GBA призводять до дефіциту ферментативної активності глюкоцереброзидази (GCase) та розвитку хвороби Гоше, що належить до лізосомальних патологій накопичення.

Водночас мутації GBA підвищують ризик ХП у 7-8 разів (GBA-асоційована ХП). Дослідження показало, що під впливом амброксолу відбувається зростання активності GCase у макрофагах, отриманих від пацієнтів із GBA-асоційованою ХП – 56,80 (29,35-115,14) ммоль/л/год порівняно із клітинами без впливу амброксолу 19,52 (8,30-27,67) (p<0,001). Таким чином, амброксол збільшує активність GCase та знижує концентрацію лізосфінголіпідів у первинних макрофагах в осіб із GBA-асоційованою ХП (Kopytova et al., 2019).

Хронічне пульсове лікування пероральною леводопою призводить до дезадаптивних змін у кірково-базальних гангліях, що лежать в основі рухових ускладнень, як-то моторні коливання та дискінезії, спричинені леводопою. Безперервне ентеральне введення леводопи/карбідопи (LCIG) зменшує рухові ускладнення (p=0,12), значно відновлює пластичність моторної кори (p=0,020) та реакцію на транскраніальну магнітну стимуляцію (Kolmancic et al., 2019).

У пацієнтів із ХП, зумовленою гомо- та гетерозиготними варіаціями кількості копій гена паркіна, часто мають місце тяжкі рухові ускладнення та застигання. Ефекти леводопи та агоністів дофаміну зазвичай обмежені в міру прогресування захворювання. Двобічна субталамічна глибока стимуляція мозку (STN-DBS) є задовільним терапевтичним варіантом, застосування низької частоти та переміжної стимуляції можуть розглядатися після проведення операції (Liu et al., 2019).

Фосфоліпідна наноемульсія, завантажена апігеніном, може мати важливе значення в ефективному лікуванні ХП у найближчому майбутньому (Rahman et al., 2019).

Холекальциферол має як антипаркінсонічний, так і антидискінетичний ефект. Його нейропротекторні ефекти свідчать про те, що, крім уповільнення прогресування ХП, він може також сприяти зменшенню дозування леводопи (Bayo-Olugbami et al., 2019).

Дані, отримані *in vivo*, дають непрямі докази на користь того, що естроген може сприятливо впливати на дофамінергічні нігровостриальні нейрони при ХП (Lee et al., 2019).

Внутрішньовенне (в/в) введення карбоксимальтози заліза асоційоване зі зменшенням Міжнародного показника тяжкості синдрому неспокійних ніг (IRLSS), чого не дозволяють досягти інші в/в або пероральні препарати заліза (Kestenbaum et al., 2019).

Сафінамід – нещодавно введений у практику інгібітор моноаміноксидази В (iMAO-B), який застосовують при ХП, особливо виразних рухових коливаннях або хворобливій дистонії. У половини пацієнтів, які отримували лікування сафінамідом, виявлено стабільність або зменшення загальної еквівалентної дози леводопи; загальний приріст дози леводопи через рік був низьким (42,6 мг/добу). Зміна iMAO-B на сафінамід та початкове призначення сафінаміді по 100 мг є безпечним (Solano Vila et al., 2019).

Результати дослідження моделі ХП на щурах свідчать, що iMAO-B сафінамід та разаглілн відрізняються за здатністю інгібувати вивільнення глутамату в базальних гангліях. Відсутність цього ефекту в разагліліну свідчить про те, що iMAO-B не притаманна антиглутаматергічна активність, властива сафінаміді. Виявлено, що сафінамід інгібує вивільнення глутамату в надмірно активних при ХП субталамічному ядрі (на 85%), блідій кулі (на 60%) та ретикулярній ділянці чорної речовини (на 85%), але не в дорсолатеральному стріатумі. Це дозволяє стверджувати, що сафінамід – новий препарат для терапії ХП із подвійним механізмом дії, блокадою MAO-B та інгібуванням аномального вивільнення глутамату, що може сприяти поліпшенню моторних характеристик, не викликаючи проблемних дискінезій (Pisan et al., 2019).

Одночасне приймання протипаркінсонічних препаратів є необхідною стратегією для потенціювання дії лікарських засобів, тому було вивчено ефективність комбінації леводопи, сафінаміді та опікапону. Опікапон, новий КОМТ, затверджений для застосування в Італії з осені 2018 р. як препарат додаткової терапії для подовження тривалості ефекту леводопи. Середня еквівалентна доза леводопи у дослідженні становила 412±28 мг на добу. Середню еквівалентну дозу сафінаміді – 100±42 мг/добу переважно вводили рано вранці для уникнення добових коливань. Терапію опікапоном додавали через 96±12 днів стабільного лікування леводопою та сафінамідом. Еквівалентну дозу опікапону 50 мг/добу вводили у вечірній час для запобігання ранній ранковій акінезії.

У процесі дослідження спостерігалось зменшення тривалості стану «вимкнення» на 42±12 хв. Утім, було зафіксоване підвищення частоти дискінезій на 1,3±0,5 бала (на 4,1 та 4,2 пункту за шкалою MDS-UPDRS), але коригування дози леводопи зі зниженням на 10,5% сприяло поліпшенню цього показника. Ранкову акінезію виявлено у 10 пацієнтів. Крім того, 18 хворих (32,14%) не показали клінічних змін після додавання опікапону до терапії сафінамідом та леводопою, тоді як 38 (67,86%) мали клінічне поліпшення за шкалою CGI-I. Повідомлялося лише про легкі небажані явища: безсоння – у двох пацієнтів, які потребували припинення лікування опікапоном, денну сонливість – в одного, ксеростомію – ще в одного. Жодних серйозних побічних ефектів, а також відповідних шлунково-кишкових та печінкових побічних реакцій не виявлено. Тож опікапон можна безпечно додавати до схеми терапії пацієнтам, які отримували лікування сафінамідом та леводопою (Russo et al., 2019).

Підготували С.П. Московко, Т.М. Слободін, М. Марчук

UA-LEV-C-PUB-122019-014

Поверни
ВІЛЬНИЙ РУХ у життя



ПРАМІПЕКС
ПРАМІПЕКСОЛ

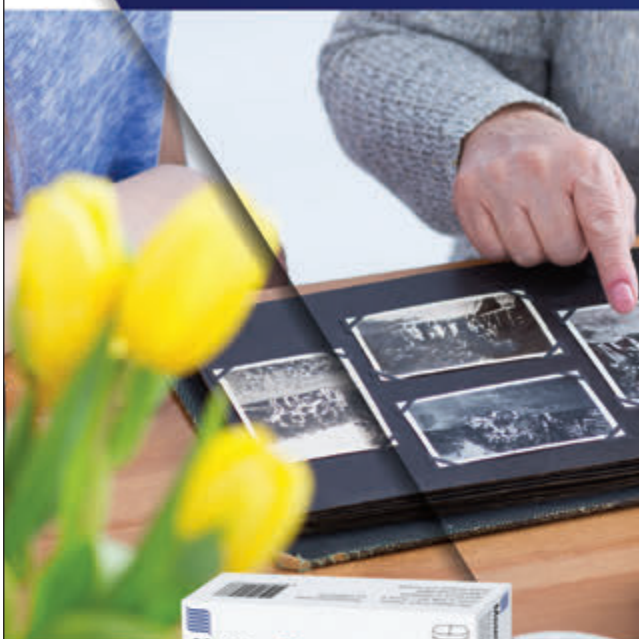
- Доведена ефективність на ранніх і пізніх стадіях хвороби Паркінсона ¹
- Достовірно зменшує моторні ускладнення ²
- Один з найдоступніших за ціною праміпексолів в Україні ³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПРАМІПЕКС
Діюча речовина. Праміпексол. Лікарська форма. Таблетки 0,25 мг і 1 мг. Фармакотерапевтична група. Дофамінергічні засоби. Агоністи дофаміну. Фармакологічні властивості. Дофамінові агоністи з високою селективністю та специфічністю щодо дофамінових рецепторів підтипу D2, має первинну спорідненість з D3-рецепторами, відзначається повною внутрішньою активністю. Полегшує паркінсонічні рухові порушення шляхом стимуляції дофамінових рецепторів стріатуму (смутого тіла). Праміпексол притічує синтез, вивільнення та обіг дофаміну. Показання. Лікування симптомів ідиопатичної хвороби Паркінсона у дорослих як монотерапії (без леводопи) або у комбінації з леводопою під час захворювання до пізніх стадій, коли ефект леводопи зникається або стає нестійким і виникає коливання терапевтичного ефекту (феномен «включення-виключення»). Симптоматичне лікування ідиопатичного синдрому сонливості не від помірного до тяжкого ступеня у дорослих у дозах не вище 0,75 мг. Протипоказання. Печерність до праміпексолу або до будь-якого іншого компонента препарату. Побічні реакції. Порушення сну, симптоми розладу контролю над спонуканням та компульсивна поведінка, сплутаність свідомості, галюцинації, безсоння, загальмованість, дискінезія, сонливість, головний біль, порушення зору, включаючи диплопію, нечіткість зору і погіршення гостроти зору, артеріальна гіпотензія, нудота, запор, блювання, втомированість, периферичне набрякання, зменшення маси тіла, включаючи зникнення апетиту тощо. Категорії відпуску. За рецептом. Р.Л. МОЗ України: № UA/13248/01/01, №UA/13248/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1064. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асін (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. Stone R.L. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2). 2. Summary of the recommendations of the EFNS-MDS-ES review on therapeutic management of PD // Eur J of Neurol. – 2013. – Vol. 20 (1): 5–15. 3. Тиченевський «Аптека», http://www.apteka.ua.

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

acino
Швейцарські стандарти якості

НЕ ДОЗВОЛЯЙ
спогадам зникати



МЕМОКС
МЕМАНТИН

■ Рекомендований для лікування деменції альцгеймерівського типу ¹

■ Доведена біоеквівалентність оригінальному мемантину ²

■ Вироблено в Європі (Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія) ³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕМОКС. Діюча речовина, Мемантин, Лікарська форма, Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг, Фармакотерапевтична група, Засоби, що застосовуються при деменції, Фармакологічні властивості, Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів, Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів, Показання, Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм, Протипоказання, Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату, Побічні реакції, Гіперчутливість, сонливість, запаморочення, артеріальна гіпертензія, задишка, запор, головний біль тощо, Категорія відпуску, За рецептом, Р. П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664, Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Б. Гавела, 6, 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, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and ther dementias // The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2-32. 2. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, ClinReport, Jan, 2007, Summary, p. 8. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Мемокс, Р. П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664

acino
Швейцарські стандарти якості

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

Екстрапірамідні розлади: сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування паркінсонізму

У Києві 7-9 листопада 2019 р. за ініціативи Міжнародного товариства хвороби Паркінсона та рухових розладів (IPMDS) відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Захворювання екстрапірамідної нервової системи: клініка, діагностика, лікування». Організаторами заходу, зокрема, виступили Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України та керівник Центру екстрапірамідних захворювань, д. мед. н., професор І.М. Карабань. До вашої уваги представлено огляд доповідей, присвячених одному з найпоширеніших нейродегенеративних розладів, що характеризується прогресуючою інвалідністю руху та різноманітними немоторними симптомами, – хворобі Паркінсона (ХП), а також іншим різновидам паркінсонізму.



Феноменологію рухових розладів розглянув директор програми досліджень хвороби Паркінсона лікарні Університету Барселони (Іспанія), д. мед. н., професор Едуардо Толоза (Eduardo Tolosa). Лектор зазначив, що рухові розлади зазвичай асоційовані з патологією базальних гангліїв або їхніх зв'язків. Винятком із загального правила є атаки та тремор мозочкового походження, міоклонус, тики невстановленої етіології тощо. Серед рухових розладів виділяють гіпокінетичні (паркінсонізм, головна особливість – брадикінезія) та гіперкінетичні (хорея та холізм, тремори, міоклонуси, дистонія, тики).

Своєю чергою оцінка рухового розладу складається із трьох рівнів. На першому рівні у центрі уваги постає феноменологія (як головна категорія рухового розладу), на другому оцінюють внесок наявних ознак та особливостей рухового розладу, на третьому використовують допоміжні дослідження задля встановлення кінцевого діагнозу.

На додачу, паркінсонізму притаманна брадикінезія у верхній частині тіла, а також ригідність та/або тремор спокою. Іншими симптомами, що пов'язані з паркінсонізмом, можуть бути загальне сповільнення рухів та тома, незграбність, труднощі з письмом, застібанням, проблеми з ходом (повільна, човгання тощо; моторні блоки – «заморожування» ходи), втрата виразу обличчя, тихий голос, тремор, аномальні пози (сутулість, згинання кінцівок).

Для так званого псевдопаркінсонізму характерні такі симптоми, як значний тремор, депресія та нав'язлива повільність, психогенний тремор й інші незвичні тремори. Зокрема, до звичайних треморів належать власне паркінсонічний, есенціальний, мозочковий, індукований ліками і токсинами, психогенні. Мимовільні тремори можуть бути зумовлені леводопой, нейролептиками та деякими іншими препаратами. Серед рідкісних виділяють специфічні щодо завдання, ортостатичні тремори, синдроми дистонічного тремору, тремтіння Холмса, посттравматичні та невропатичні тремори.

Також доповідач звернув увагу на атипичний паркінсонізм, що становить близько 10% випадків від усієї кількості нейродегенеративних паркінсонізмів. Він нагадує прояви ХП, але відрізняється презентацією, прогнозом, відповіддю на лікування та гістопатологією.

Загальними супутніми ознаками є множинна системна атрофія, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальна дегенерація. Також можуть спостерігатися спіноцеребелярна атаксія, хвороба Гантінгтона, нейроакантоцитоз, палідо-нігральні дегенерації, нейроферитинопатії (McFarland, 2016).

Атипичний паркінсонізм асоційований із патогенними (неправильно складеними) формами протеїнів: α -синуклеїн викликає множинну системну атрофію, тоді як τ -білок – прогресуючий над'ядерний параліч та кортикобазальну дегенерацію. Атипів паркінсонічні розлади характеризуються дебютом у віці близько 60 років, спорадичністю (відсутністю сімейної історії), швидким прогресуванням, супутніми клінічними особливостями, поганою або швидкоплинною відповіддю на леводопу.

Фармакотерапія при акінетико-ригідному синдромі полягає у призначенні леводопи із додаванням інгібітора декарбоксілази у дозі до 1000 мг/добу, якщо він добре переноситься, агоністів дофамінових рецепторів як лікувальних засобів другої лінії (дозування аналогічне такому в пацієнтів із ХП), антагоністів глутамату (амантадин) – третьої лінії по 100 мг тричі на добу. При фокальній дистонії доцільно застосовувати ботулотоксин. Для лікування немоторних симптомів використовують атипичні антипсихотики, інгібітори холінестерази, антидепресанти тощо.

Підсумовуючи, професор Е. Толоза зауважив, що ведення пацієнтів із атипичним паркінсонізмом полягає у використанні допоміжних пристроїв, застосуванні фізичної, мовної терапії та професійної реабілітації, а також перспективному плануванні догляду.



Актуальні питання раннього менеджменту осіб із ХП висвітлив професор клінічної фармакології шпиталю Університету Тулузи (Франція), д. мед. н. Олів'є Расколь (Olivier Rascol). Як відомо, менеджмент ХП передбачає нейропротекцію та модифікацію хвороби. Остання полягає у специфічній та фізіотерапії, професійній реабілітації, психологічному консультуванні, дієтичному харчуванні, застосуванні хірургічних методів (палідотомія, глибока стимуляція мозку, трансплантація). Своєю чергою фармакологічна нейропротекція передбачає симптоматичне лікування ранніх та пізніх проявів захворювання.

Водночас розробка нейропротекторної терапії для сповільнення, зупинки або скасування нейродегенерації при ХП – найважливіше нерозв'язане питання менеджменту осіб із цим розладом. Сучасне лікування забезпечує ефективний контроль симптомів, особливо на ранніх стадіях, але прогресування хвороби пов'язане з розвитком «недофамінергічних» ознак, як-то постуральна нестабільність, падіння та недоумство, що не вдається достатньо контролювати наявними препаратами. На основі патологічних та лабораторних досліджень розроблено багато перспективних нейропротекторних засобів, але на сьогодні не вдалося встановити, чи має будь-який із них хворобомодифікуючу дію при ХП.

Перешкоди розвитку нейропротекторної терапії при ХП включають: невизначеність точної причини загибелі клітин; відсутність тваринної моделі ХП, яка б чітко відображала етіопатогенез захворювання, картину дофамінергічної та недофамінергічної патології, хронічну, прогресуючу природу; труднощі з визначенням правильної дози для використання у клінічних випробуваннях; окреслення клінічної кінцевої точки як показника основного захворювання (Olanow, 2008).

Дизайн клінічних досліджень передбачає відокремлення «симптоматичних» та «хворобомодифікуювальних» ефектів. На жаль, загалом результати клінічних випробувань розчаровують – понад 50% із них є негативними або непереконливими.

Найбільшою незадоволеною медичною потребою щодо менеджменту пацієнтів із ХП є методи лікування, які мають сповільнювати невпинне прогресування симптомів. На сьогодні лікарськими засобами для симптоматичної терапії є леводопа, інгібітори моноаміноксидази (іМАО), агоністи дофамінових рецепторів.

Професор Олів'є Расколь зазначив, що препарати, які повнюють дефіцит дофаміну, можуть частково полегшити рухові симптоми, але вони не здатні вилікувати захворювання. Тому існує нагальна потреба в модифікації хвороби з погляду затримки або запобігання нейродегенерації. Останні досягнення генетичних та біохімічних досліджень забезпечили уніфікацію концептуальних меж патогенезу ХП. Зокрема, нова концепція патогенезу ХП полягає у втраті дофамінергічних нейронів у середньому мозку та появі нейрональних включень – тілець Леві, які містять нерозчинний α -синуклеїн (відносно невеликий білок, спочатку ідентифікований у поєднанні з синаптичними везикулами у нервових терміналах пресинаптичних нервів), наявність яких і спричиняє загибель нейронів.

За словами доповідача, ініціювати або посилювати нейродегенеративний процес може порушення мембранного транспорту: дефекти у мембранних каналах призводять до синаптичної дисфункції та накопичення неправильно складеного α -синуклеїну. Зміни у внутрішньоклітинному сортуванні та процесах деградації також впливають на клітинний обмін неправильно складених білків, тим самим полегшуючи поширення небезпечних видів α -синуклеїну способом, подібним до поширення пріонів (Hasegawa et al., 2017).

Отже, виявлення генетичних варіантів, що спричиняють та/або підвищують ризик розвитку ХП, забезпечило вчених новим арсеналом потенційних методів лікування, готових до тестування у клінічних випробуваннях. Зокрема, вивчення α -синуклеїну, глюкоцереб্রозиди (GCase, кодована геном GBA) та збагаченої лейциновими повторами кінази 2 (LRKK2) стимулювало розвиток терапевтичних підходів, що наразі починають розглядати у клінічних дослідженнях (Sardi et al., 2018).

Свою чергою з'ясування того, чи властивий леводопі як основного засобу терапії симптомів ХП хворобомодифікувальний ефект, допоможе визначити, коли саме слід розпочинати лікування цим препаратом. У рандомізованому дослідженні (дизайн із відстроченим стартом) пацієнти з ранньою ХП отримували леводопу в дозі 100 мг тричі на добу в комбінації з карбідопою по 25 мг тричі на добу протягом 80 тижнів (група раннього початку) або плацебо 40 тижнів із наступною терапією леводопою у поєднанні з карбідопою впродовж 40 тижнів (група із затриманим стартом). Автори дійшли висновку, що ранній початок терапії леводопою разом із карбідопою не пов'язаний із хворобомодифікувальним ефектом (Verschuur et al., 2019)

На завершення доповідач зазначив, що недоліком монотерапії є застосування препаратів у високих дозах, тоді як комбіноване лікування дозволяє нівелювати цю проблему.



Стратегію терапії леводопою у лікуванні пацієнтів із різними стадіями ХП розглянув професор Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д. мед. н. **Сергій Петрович Московко**. Лектор зауважив, що леводопа є «платиновим» стандартом терапії ХП через можливість впливу на дисбаланс та дефіцит дофаміну. При цьому в пацієнтів із моторними флуктуаціями загальний щоденний -період складається з часу закінчення обхідний для «увімкнення» препарату. омами, які спостерігаються під час очі-, є повільність (94,8%), втома (87,6%), (82,5%), проблеми з ходьбою (66,0%) (Stocchi, 2019).

На думку спікера, мета медикаментозної терапії полягає в утриманні пацієнтів із ХП у межах «головного потоку їхнього життя» (Ahlskog, 2015). Тобто потрібно залучати хворих та членів їхніх родин до співпраці з лікарями, оптимізуючи процес прийняття рішень та поліпшуючи результати лікування.

На початку терапії при досягненні адекватної дози варто враховувати короткочасні та довгострокові ефекти леводопи. Зокрема, адекватна доза леводопи (заповнення «сховищ») становить 600-800 мг/добу, інгібітора ДОФА-декарбоксилази – 75-100 мг/добу, тоді як титрація триває близько 3-5 тижнів. Стандартний початковий режим складає три рази на добу, а приймання леводопи поза вживанням їжі має відбуватися за годину до або через дві години після їди. Також слід враховувати індивідуальні характеристики пацієнта.

Факторами, що уповільнюють доставку леводопи до мозку, є затримка спорожнення шлунка, езофагеальна дисфункція, зниження абсорбції леводопи, інфікування *Helicobacter pylori* (Stocchi, Foltynie, 2019). Своєю чергою стратегія корекції ускладнень полягає у пролонгації метаболізму леводопи (iMAO, ентакапон), корекції одноразової дози, підвищенні частоти приймів, збереженні добової та збільшенні «нічної» дози (препарати з уповільненим вивільненням).

Наостанок лектор зупинився на церебральних відмінностях між дофамін-резистентним та дофамін-чутливим тремором Паркінсона та розглянув гіпотезу стосовно того, що стійкий до дофаміну тремор спокою можна пояснити підвищеним внеском недофамінергічних ділянок мозку, як-то мозочок. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні методом комбінованої електроміографії та функціональної магнітно-резонансної томографії було оцінено мозкову активність у 20 хворих на ХП із помітно чутливим до дофаміну тремором та у 14 пацієнтів із тремором, стійким до дофаміну.

Обидві групи показали активність мозку, пов'язану з амплітудою тремору, в мозочко-таламо-кортикальному контурі. В осіб зі стійким до дофаміну тремором спостерігалася підвищена асоційована із тремором, активність у недофамінергічних ділянках (мозочок), тоді як у групі пацієнтів, чутливих до дофаміну, — підвищена активність у таламусі та вторинній соматосенсорній корі (через сеанси приймання ліків). Леводопа інгібувала таламічні реакції, пов'язані з тремором, в обох групах, але ефект виявився значно більшим у пацієнтів, які реагують на дофамін. Результати дозволяють припустити, що на патофізіологію тремтіння може мати вплив таламо-кортикальний механізм генерації або мозочковий механізм, який, до речі, і в нормі має відношення до коливальних процесів, на кшталт фізіологічного тремтіння, есенційного тремтіння тощо (Dirx et al., 2019).



Нові можливості використання iMAO типу В у перспективі лікування ХП охарактеризувала керівник відділу клінічної фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи Інституту геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, д. мед. н., професор **Ірина Миколаївна Карабань**. Доповідачка нагадала, що в основі ХП лежать дегенерація дофамінергічних нейронів та дефіцит дофаміну, а провідною лан-

кою у лікуванні є заповнення цього дефіциту, тобто використання препаратів леводопи у комбінації з інгібіторами катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) або ДОФА-декарбоксилази.

Таким чином, на периферичному етапі здійснюється все можливе для збільшення надходження дофаміну до ЦНС. Наступний етап – посилення взаємодії дофаміну (який надійшов під час дофамінотерапії) з дофаміновими рецепторами, тобто використання агоністів дофаміну. Також обґрунтованим є призначення препаратів амантадину та холіноблокаторів як засобів, що мають нейропротекторні властивості (амантадин) та чинять симптоматичний ефект. Але при цьому не враховується вплив на процеси розпаду дофаміну. Проте збільшення кількості дофаміну (зокрема, при леводопотерапії) тягне за собою підвищення активності MAO, що призводить до поступового виснаження запасів дофаміну та зношуваності нейронів. Таким чином, інгібування MAO-B збільшує кількість дофаміну в синаптичному просторі та дозволяє продовжувати дію леводопи, що, як наслідок, зумовлює позитивний вплив на симптоми захворювання та всі ланки патогенезу ХП.

Як зауважила пані Ірина, загалом iMAO-B рекомендовані як препарати першої лінії при терапії ХП на ранніх і пізніх стадіях (NICE, 2006), зокрема, з метою ефективного контролю симптомів на ранній стадії захворювання для зменшення часу OFF-періоду в пацієнтів із моторними флуктуаціями (EFNS, 2013). Разагілін – незворотний високоселективний iMAO-B, що у дозі 1 мг/добу показаний як засіб монотерапії (без леводопи) на ранніх стадіях ХП, а у складі комбінованого лікування (з леводопою) – на розгорнутих (Chen et al., 2007). Порівняно із представником першої генерації MAO-B селегіліном, метаболіт якого – амфетамін – здатний пригнічувати нейропротекторні властивості препарату (Rascol, 2005; Chen et al., 2007), аміноіндан як основний метаболіт разагіліну являє собою неамфетамінову сполуку, що має протипаркінсонічні властивості та чинить потенційний нейропротекторний ефект, у 5-10 разів сильніший щодо інгібування MAO-B (Rascol, 2005).

Ефективність разагіліну при тривалому використанні підтверджено у клінічних дослідженнях (Hauser et al., 2009). Препарат достовірно знижує тривалість OFF-періодів протягом доби, значуще впливаючи на їхню виразність зранку, а також достовірно поліпшує показники рухової активності у період «вимкнення» (Rizos et al., 2014; Stocchi et al., 2004).

Ефект разагіліну як додаткової терапії при ХП помірного та важкого ступеня вивчали у багатоцентрових рандомізованих випробуваннях PRESTO й LARGO. У дослідженні PRESTO (n=472, 57 центрів у Канаді та США) пацієнти були рандомізовані до трьох груп (разагілін у дозі 1,0; 0,5 мг/добу та плацебо) протягом 26 тижнів терапії без обмеження тираміну (Parkinson Study Group, 2005). У LARGO (n=687, 74 центри у країнах ЄС, Ізраїлі та Аргентині) хворих рандомізували до груп, що додатково до леводопи отримували разагілін (1,0 мг/добу), ентакапон 200 мг/добу та плацебо (Rascol et al., 2005).

Первинною кінцевою точкою була середня зміна загальної тривалості періодів «вимкнення» протягом дня на тлі лікування порівняно з вихідним рівнем, що оцінювалася за допомогою 24-годинних щоденників. Враховували: «увімкнення» з дезадаптувальними дискінезіями, «увімкнення» без дискінезій або дезадаптувальних дискінезій, «вимкнення», сон.

Було встановлено, що разагілін значно знижував загальний час OFF-періоду та поліпшував показники за шкалою активності повсякденного життя (ADL) в OFF-періоді (Parkinson Study Group, 2005; Rascol et al., 2005). За даними дослідження LARGO, достовірний вплив разагіліну на тривалість періоду «вимкнення» проявлявся вже через шість тижнів (Rascol et al., 2005). Препарат сприяв достовірному зменшенню кількості замирань при ходьбі та виразності симптомів тремору (Rascol et al., 2005), а також поліпшував симптоми згідно з остаточною оцінкою за шкалою загального клінічного враження (CGI) (Parkinson Study Group, 2005; Rascol et al., 2005).

Таким чином, встановлено, що разаглін може поліпшувати робочу пам'ять у пацієнтів із ХП і м'яким когнітивним дефіцитом, а також сприяє достовірному зниженню депресивної симптоматики та стомлюваності (Hanagasi et al., 2011; Barone et al., 2015; Stocchi, 2014). Препарат позитивно впливає на прояви немоторних симптомів і показники якості життя, як-то перебування у громадських місцях, складнощі з одяганням, стосунки із близькими, концентрація уваги, наявність хворобливих м'язових спазмів (Lim et al., 2015; Stocchi, 2014). Разаглін добре переноситься та характеризується високим профілем безпеки (Shannon 1997; Adler, 1997; Chen et al., 2007) і простою дозування — 1 раз/добу без титрації дози.

Підсумовуючи, доповідатка зазначила, що разагілін рекомендований як ефективний засіб монотерапії для контролю симптомів ХП, а також як ефективна додаткова терапія для контролю моторних ускладнень (MDS, 2005) і зменшення часу OFF-періоду в пацієнтів із моторними флуктуаціями (*рівень доказовості А*; AAN, 2006). При цьому він поліпшує можливості терапії леводопой, збільшуючи тривалість дії кожної дози, і може застосовуватися на пізніх стадіях захворювання із препаратами леводопи у мінімальних дозах (Rascol et al., 2005; Левін, Федорова, 2015).

Підготували **І.М. Карабань, О. Демецька**

UA-AZAH-PUB-122019-008

■ Препарат вибору для початкової терапії хвороби Паркінсона ¹

- Підсилює дію леводопи в комбінованій терапії ²

■ Вироблено в Європі
(Галенікум Хелс, С.Л.,
Іспанія) ³

Скорочена інструкція до медичного застосування лікарського засобу „Azargin®” (Azargin), Склад: діючі речовини: розаглілін; 1 таблета містить 1,44 мг розагліліну [тарtrat], який відповідає 1 мг розагліліну; допоміжні речовини: трегалоза дигідрат, кремнієва желатинна частинка, кременіс діоксид коллоїдний безводний, кислота лимонна безводна, тальк, кислота стеаринова, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмалево-пшеничний, Лікарська форма. Круглі пілюли білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Протизастійні препарати. Інгібітори моноаміноксидази типу В. Код АТХ N04B 02. **Фармакологічні властивості.** Розаглілін є потужним і необоротним селективним інгібітором моноаміноксидази B (MAO-B), що може спричинити підвищення позаякотного рівня дофаміну у мозку. **Показання.** Монотерапія при ідиопатичному паркінсонізмі або як додаткова терапія до лікування паркінсонізму в комбінації з L-допою та/або аманофаксами. Паливцева чутливість до активної речовини або до будь-якого його компонента препаратів. Супутня терапія іншими інгібіторами MAO-B у тому числі лікарськими засобами та рослинними препаратами, наприклад таніном, що має створити зворотній продлявний або пептидом (перерва між відносно розагліліну та початком терапії цими препаратами повинна становити не менше 14 днів). Тяжка функціональна недостатність. **Побічні реакції.** [Грип, кардіономія шкіри, лейкопенія, алергія, депресія, галактозія, головний біль, кон'юнктивіт; запалювальна, стенокардія, рініт, мезоренія, дерматити, біль у шлустках та м'язах, біль у ший, артралгія, погане до сновчювання, гарячка, стомовість, зниження апетиту, патологічні сновидіння, дискінезія, дистонія, синдром Заст'ягнутого каналу, порушення мозкового кровообігу, риніт, ортопестична гіпотензія, біль у животі, запора, нудота та блювання, сухість у роті, біль, зниження маси тіла, виразков гастрит]. Категорія FDA. За рецептом. **Виробник.** JAGLEPHARMA S.p.A., Італія. МІДЗ № 187976/2018

№ 2032. Пона інформації знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медиків! Фармацевтичні працівники, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів. Для розподілення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Parkinson Study Group, A controlled trial of rasagiline in early PD: the TEMPO study, *Arch Neurol*, 2004;59: 1937-43,
2. Дагматово Расоло О, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as adjunct to levodopa in patients with PD and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect of Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomized, double blind, parallel-group trial, *Clinet*, 2005; 365:947-54. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Азарілін, Р. П. МОЗ України: № UA/17013/13/01; Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032



Швейцарські стандарти якості

Інновації в терапії розсіяного склерозу

За матеріалами інтерв'ю в межах Конгресу Європейського комітету з лікування та досліджень розсіяного склерозу (ECTRIMS 2019, 11-13 вересня 2019 року, м. Стокгольм, Швеція)

У липні 2019 р. компанія ТОВ «Сона-фарм» повідомила про реєстрацію в Україні інноваційного препарату Мавенклад® (кладрибін у таблетках) для терапії пацієнтів з рецидивними формами розсіяного склерозу (РС) із високою активністю захворювання. Виробником лікарського засобу є компанія Merck KGaA («Мерк», Німеччина). ТОВ «Сона-фарм» – ексклюзивний офіційний дистриб'ютор біотехнологічного портфеля компанії «Мерк» в Україні. Вже понад 20 років компанія «Мерк» залишається відданою пошуку рішень для терапії пацієнтів із РС, потреби яких покладено в основу її діяльності: від сприяння доступу до якісного лікування до кампаній з інформування про хворобу. В межах щорічного представлення компанією останніх наукових даних на Конгресі ECTRIMS 2019 своїми думками щодо інноваційності препарату Мавенклад® та перспектив його застосування поділилися Гевін Джованноні, професор кафедри неврології Інституту Біларда (Велика Британія) та керівництво компанії «Мерк» (Німеччина).



На запитання відповідає
Ендрю Патерсон,
віцепрезидент,
керівник бізнесфраншизи
неврології та імунології
компанії «Мерк»

? Пане Патерсон, яким є досвід компанії «Мерк» у розробці та дослідженні препаратів для терапії РС?

Компанія «Мерк» є одним із перших винахідників препаратів для пацієнтів із рецидивуючим РС. Сьогодні Ребіф®, розроблений більш ніж 20 років тому, все ще залишається препаратом вибору на початкових етапах захворювання. Весь цей час «Мерк» продовжує пошук нових рішень у лікуванні РС, колись успішно, а іноді не зовсім, але ми набуємо досвіду при розв'язанні складних питань та завжди рухаємося вперед.

Наприклад, нещодавно у країнах ЄС, Канаді, США, Україні та Казахстані затверджено інноваційний лікарський засіб Мавенклад®, який представляє абсолютно новий підхід до терапії захворювання. Пацієнту необхідно приймати препарат щонайбільше 20 днів упродовж двох років, при цьому він може мати 4-річну ремісію та весь час жити повноцінно. На цьогорічному конгресі ECTRIMS представлено багато цікавих даних щодо продукту, зокрема ефективності кладрибіну до 5 років і більше, а також результати довгострокових спостережень безпеки його застосування, що підкріплюють впевненість неврологічної спільноти у препараті.

Компанія продовжує активно досліджувати нові шляхи лікування РС. Так, на минулорічному ECTRIMS було представлено дослідження нової молекули – інгібітора тирозинкінази Брутона евобрутинібу (evobrutinib). Отримано цікаві результати з ефективності та безпеки засобу, тому компанія прийняла рішення про проведення III фази клінічних досліджень, яка розпочалася за кілька днів до ECTRIMS 2019. Заплановане масштабне випробування із залученням 1900 пацієнтів, і ми сподіваємося, що це дозволить розширити вибір препаратів, що модифікують перебіг РС. Якщо будуть отримані позитивні результати, то «Мерк» має намір дослідити вплив евобрутинібу на перебіг первинно-прогресуючого РС. Протягом 20 років ми залишаємося відданими меті розширення можливостей лікування цього складного захворювання.

? Які можливості планування сім'ї відкриваються перед пацієнтами, які приймали Мавенклад®?

Варто зауважити, що під час обох курсів терапії препаратом Мавенклад® та протягом шести місяців після приймання останньої дози важливо застосовувати ефективну контрацепцію. Після вказаного періоду, що триває загалом 18 місяців, пацієнтки мають чудове «вікно можливостей» для вагітності та лактації, адже, захворювання перебуватиме у стадії ремісії та не потребуватиме додаткового лікування. Це надважливо, адже РС виникає переважно у людей 20-40 років, 2/3 з яких – жінки. Я вважаю, що пацієнтки не мають йти на неприйнятний компроміс на кшталт: «Я продовжу лікувати свою хворобу і відмовлюсь від можливості мати дітей» або «Я матиму дітей, але перестану приймати ліки і готова до того, що моє захворювання стане тяжчим». Така постановка питання про вибір є неприпустимою.

? Чи вже є результати спостережень за перебігом вагітності та станом новонароджених у пацієнок, які завершили лікування Мавенкладом?

Мавенклад® не так давно зареєстрований у різних країнах світу, та оскільки період від початку приймання першої дози та до моменту, коли можна планувати вагітність, становить 18 місяців, поки що маємо замало даних щодо вагітностей та новонароджених. Чисельність пацієнок, які перейшли цей часовий рубіж, завагітніли й народили, є невеликою. Особисто мені відомо про декілька вагітностей, що спостерігали в одній із німецьких клінік. Дані цих спостережень представлені на конгресі ECTRIMS 2019. Згідно з ними, вагітності пройшли без ускладнень. Проте необхідно зібрати більше даних для подальшого представлення медичній спільноті.

Прикладом є Ребіф®, що існує на ринку майже 20 років. Відповідно, весь цей час тривав збір результатів, пов'язаних із вагітністю. Та лише зараз достатньо даних, щоб дійсно з упевненістю стверджувати, що Ребіф® можна продовжувати приймати у разі клінічної потреби при настанні вагітності. Наразі, після затвердження ЕМА, проходить робота з регуляторними органами по всьому світу, щоб внести зміни до інструкції для застосування лікарського засобу Ребіф®.

? Як успішно здійснювати інформування фахівців та пацієнтів про можливості планування сім'ї при РС?

У межах ECTRIMS 2019 відбулася зустріч представників інтересів пацієнтів за сприяння компанії «Мерк». Керівники та представники пацієнтських організацій з усього світу мали нагоду поділитися досвідом та обговорити проблеми планування сім'ї при РС. Часто жінкам незручно говорити з неврологом на делікатні теми, такі як планування вагітності. Це, своєю чергою, обмежує можливості отримання достовірної інформації щодо вагітності, пологів, здоров'я майбутньої дитини.

На мою думку, освітні заходи та інформаційні кампанії, які проводять організації захисту інтересів пацієнтів із РС, є найкращим інструментом навчання. Це чудова можливість отримати необхідну підтримку й почути від інших хворих про досвід планування сім'ї та приклади побудови діалогу зі своїм неврологом.

До розвитку пацієнтських організацій мають долучатися відповідні державні структури. Якщо хворі відчуватимуть дефіцит підтримки та інформації, їхній клінічний стан прогресивно погіршуватиметься на тлі зниження якості життя, відповідно, прямі та опосередковані витрати на рівні країни та відсоток інвалідизованих пацієнтів неухильно зростатимуть.

? Як компанія може покращити доступ пацієнтів до інноваційних препаратів?

«Мерк» активно працює над тим, щоб пацієнти мали доступ до інновацій якнайшвидше, співпрацюючи з різними органами ціноутворення та відшкодування. Прикладом є укладення угоди з Національною службою охорони здоров'я Великої Британії, що передбачає компенсацію лікування пацієнтам, які підпадають під показання до застосування Мавенкладу. Представлена тактика відкрила доступ до лікарського засобу значній частині пацієнтів Великої Британії, які його потребують.

Компанія завжди готова до діалогу з державними органами будь-якої країни, який дозволить більшій кількості пацієнтів отримати доступ до інноваційного лікування.



На запитання відповідає
Роджер Еліа,
генеральний директор
«Мерк Біофарма» у країнах СНД

? Як працює «Мерк» у країнах СНД та Україні? Які основні терапевтичні напрями входять до сфери діяльності компанії?

Німецька компанія «Мерк» успішно й тривало здійснює свою діяльність у країнах СНД та Україні, Грузії, Монголії через партнерів. Зокрема, в Україні такими партнерами є компанії «Сона-Фарм» та «Асіно». Якщо говорити про портфель «неврологія та імунологія», до якого відносяться лікарські засоби для терапії РС, то в Україні його представляє «Сона-Фарм». Загалом, компанія «Мерк» активно працює в Україні у сфері репродуктивної медицини, онкології, кардіології.

? Розкажіть, будь ласка, яких нововведень слід очікувати від компанії «Мерк», зокрема для лікування РС?

На сьогодні в Україні представлений препарат Ребіф® (інтерферон β-1a), що впродовж 20 років застосовується по всьому світу та входить до сучасних протоколів лікування пацієнтів із РС. У міжнародному масштабі компанія вдосконалює пристрої для полегшення введення Ребіфу. Постійно збираються дані з ефективності та безпеки препарату в різних популяціях пацієнтів, наприклад у дітей, з наступними відповідними оновленнями інструкції для медичного застосування.

У липні 2019 р. був зареєстрований інноваційний препарат Мавенклад® (кладрибін у таблетках), який характеризується можливостями впливу на клітинний імунітет із наступним збереженням ефекту протягом тривалого часу, що дозволяє відтермінувати прогресування захворювання та, відповідно, істотно покращити якість життя пацієнта. Окремою перевагою Мавенкладу є зручність застосування короткими курсами: максимум 10 днів приймання впродовж першого року і стільки ж – другого, після чого у застосуванні наступні два роки немає потреби.

Фахівці деяких центрів РС в Україні вже мають досвід застосування лікарського засобу Мавенклад® у пацієнтів, що отримували його в межах клінічних досліджень.

? Чи планується впровадження програми полегшення доступності препаратів для пацієнтів із РС?

В умовах відсутності системного відшкодування витрат на лікування дуже важливою є всебічна підтримка пацієнтів із боку компаній, пацієнтських організацій, держави та благодійних фондів.

На даний час ведеться робота над програмами полегшення доступності препаратів, адже політикою компанії передбачене сприяння забезпеченню доступу максимальної кількості пацієнтів до необхідних ефективних лікарських засобів. У низці країн програми підтримки пацієнтів також включають допомогу в дотриманні прихильності до терапії, що реалізується через кол-центри, мобільні додатки, медсестринську допомогу тощо.



На запитання відповідає
Гевін Джованноні, професор
кафедри неврології Інституту
Біларда (Велика Британія)

? Професоре, як було винайдено молекулу кладрибіну? Що визначає селективність її дії та сприяє тривалим якісним змінам імунної системи після приймання Мавенкладу?

Важливо зрозуміти і вміти пояснити пацієнтам із РС, що таке терапія імунної реконституції, та яким чином здійснюється лікувальний ефект. Адже на перший погляд здається, що кладрибін, який відноситься

до терапії імунної реконституції, працює дуже дивно: пацієнт може просто прийняти до 10 таблеток (залежно від маси тіла) за короткий проміжок часу впродовж першого року і повторити цей самий курс наступного, втім ефект препарату зберігається ще два роки, а в моїй практиці навіть довше — до восьми років. На мою думку, кладрибін діє «розумним чином», оскільки біохімічні процеси, що стоять за ним, фактично були розроблені для того, щоб спробувати відтворити механізми, які відбуваються у кістковому мозку.

Існує стан під назвою «синдром тяжкого комбінованого імунodefіциту» (SCID) — рідкісне генетичне захворювання, що характеризується порушенням розвитку Т- та В-лімфоцитів унаслідок генетичних мутацій. Такий розлад у роботі захисних механізмів адаптивної імунної системи призводить до появи летальних інфекцій. Сьогодні цих пацієнтів успішно лікують за допомогою трансплантації кісткового мозку та генної терапії. Одна з найпоширеніших форм SCID виникає через дефект ферменту аденозиндезамінази (ADA). Відсутність ADA спричиняє накопичення дезоксиаденозинтрифосфату (d'ATP). Це спричиняє порушення синтезу ДНК у лімфоцитах, що діляться, та відновлення ДНК у тих, які знаходяться у стані спокою. Вказані зміни виникають у чутливих до описаних процесів Т- і В-лімфоцитах.

Близько 50 років тому двоє вчених Ернест Бойтлер та Денніс Карсон синтезували кладрибін (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) — пуриновий аналог, захищений від руйнування ADA, щоб імітувати стан селективного імунodefіциту в дорослих із метою терапії злоякісних новоутворень. Стійкість до руйнування ферментом ADA сприяє його накопиченню в Т- і В-лімфоцитах. Це перша особливість «розумного» механізму дії.

Друга особливість — здатність кладрибіну до активації тільки всередині клітин Т- і В-лімфоцитів. Внутрішньоклітинне фосфорилування кладрибіну з утворенням його активної форми можливе лише за умов певного співвідношення ферментів: високого рівня дезоксицитидинкінази (DCK) та відносно низького рівня 5'-нуклеотидази (5'-НТази). Різні рівні експресії DCK та 5'-НТази у підтипах імунних клітин можуть пояснювати відмінності в чутливості до кладрибіну, тому клітини вродженої імунної системи піддаються меншій дії, аніж набутого імунітету. Це означає, що вплив на нейтрофіли та моноцити зведений до мінімуму, саме тому кладрибін є селективним, що пояснює низький ризик бактеріальних інфекцій при його застосуванні.

Ще одна важлива особливість полягає в тому, що активований кладрибін не викликає лізису клітин. Проникаючи в мітохондрії та ядро, він зупиняє реплікацію ДНК, що сприяє апоптозу клітин із наступною успішною макрофагальною активністю. Неактивований кладрибін швидко виводиться з усіх інших клітин.

Дія кладрибіну на Т- і В-лімфоцити є різною: кількість Т-лімфоцитів зменшується приблизно на 50% (цього недостатньо, щоб спричинити суттєву імуносупресію та призвести до виникнення опортуністичних інфекцій); кількість В-лімфоцитів стрімко падає на 90%, втім так само швидко відбувається їхнє відновлення. Проте ключовим моментом є те, що число В-клітин пам'яті утримується низьким близько чотирьох місяців, і згодом починають утворюватися нові наївні В-клітини пам'яті. Я вважаю, що це добре пояснює, чому ефект зберігається тривалий час.



Які потреби в діагностиці й лікуванні РС досі не задоволені та що може змінити поява Мавенкладу?

На мою думку, нерозв'язаним лишається питання ефективної профілактики захворювання. Незважаючи на те що сьогодні наявні високоефективні препарати, у багатьох пацієнтів відбувається поступове погіршення. Крім того, не всі терапевтичні опції прості у застосуванні, оскільки існує ризик серйозних побічних ефектів, поганої переносимості, проблем із дотриманням режиму приймання та тих, що пов'язані з системою охорони здоров'я загалом.

Кладрибін характеризується сприятливим профілем безпеки та переносимості. Застосування таблеток кладрибіну не потребує перебування в умовах стаціонара та щомісячного моніторингу.

У Великій Британії кладрибін насправді змінив систему лікування пацієнтів із РС на рівні Національної служби охорони здоров'я (NHS), оскільки він фактично вивільнив ресурси. Наприклад, медсестрам тепер не потрібно витрачати багато часу, телефонуючи

пацієнтам щодо чергового аналізу крові або інфузії, та безпосередньо на проведення процедур. Таке зменшення непрямих витрат підвищує ефективність системи охорони здоров'я.



Яким пацієнтам показаний Мавенклад®? Як у разі потреби правильно здійснювати перехід з іншої терапії?

Аналіз дослідження CLARITY свідчить про те, що найкращий результат продемонстровано у підгрупі осіб із високоактивним РС, що відображено в інструкції, затвердженій Європейським агентством із лікарських засобів (ЕМА) (та в Україні зокрема — прим. ред). Звісно, показання можуть різнитися залежно від країни. Якщо мова йде про раніше нелікованого пацієнта, то він повинен мати два рецидиви за попередній рік та ознаки захворювання на магнітно-резонансній томографії (МРТ); хворих, які мають ≥ 1 рецидиву за рік, ≥ 1 вогнище, що накопичує контраст, і ≥ 9 активних вогнищ на Т2-зваженому зображенні, незважаючи на прийом хворобо-модифікуючої терапії, теж слід віднести до підгрупи з високою активністю захворювання.

Перехід з іншого препарату на Мавенклад® не є проблемою, але слід звернути увагу на основні моменти: кількість лімфоцитів має повернутися до норми; це дещо проблематично, якщо планується перехід із диметилфумарату, терифлуноміду, фінголімоду, оскільки

ризик виникнення лімфопенії високий, тож необхідно чітко контролювати, коли кількість лімфоцитів буде достатньою для призначення кладрибіну. На додачу, слід бути обережними при переході з наталіумабу через ризик виникнення прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ).



Пане Джованноні, чи можливо призначити хворобо-модифікувальну терапію після закінчення 4-річного періоду від приймання першої дози Мавенкладу?

Відповідно до інструкції, впродовж двох років після прийому останньої дози, немає потреби у подальшому лікуванні. Але при РС як хронічному, невиліковному захворюванні ремісія не може тривати вічно, і виникнення рецидиву є закономірним та потребуватиме застосування препаратів, що модифікують перебіг РС.

Деякі хворі нашої клініки досі знаходяться у стані ремісії, незважаючи на те що отримували терапію близько 10 років тому (перший пацієнт у дослідженні CLARITY розпочав лікування у 2005 р.). Я думаю, таких пацієнтів можна зустріти і в інших країнах, де проходили клінічні дослідження. Тому найближчим часом планується зібрати дані про частку пацієнтів із довготривалою ремісією після приймання кладрибіну.

Підготувала **Маргарита Марчук**

3

МАВЕНКЛАД®

(КЛАДРИБІН, ТАБЛЕТКИ)

ІННОВАЦІЙНО ПРОСТИЙ* ПІДХІД ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ** З ВИСОКОАКТИВНИМ РС

МАВЕНКЛАД®
кладрибін таблетки

ІННОВАЦІЙНО ПРОСТИЙ*

МАВЕНКЛАД® забезпечує стійкий 4-річний контроль рецидивів[†] при максимум 20-денному пероральному прийомі в перші 2 роки^{1-4††}

РС — рецидивуючий розсіяний склероз.
 †† — максимум 20 днів перорального прийому в перші 2 роки без потреби в прийомі протягом наступних 2 років.
 * — 4-річний контроль рецидивів: 75,6% пацієнтів без рецидивів та подальшого лікування на 3 і 4 роки.
 ** Мавенклад® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами РС з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень.
 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МАВЕНКЛАД® Р/л, UA/17515/01/01 Наказ МОЗ України від 17 липня 2019 №1625. 2. Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010; 362:416–426.
 3. Giovannoni G et al. EAN 2017; [P0542]. 4. Giovannoni G et al. Mult Scler J 2018; Vol. 24(12) 1594–1604; DOI: 10.1177/1352458518727603.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мавенклад® (MAVENCLAD®). Р/л. № UA/17515/01/01 Наказ МОЗ України від 17 липня 2019 №1625. Важлива примітка: перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Склад: діюча речовина: кладрибін; 1 таблетка містить 10 мг кладрибіну. Показання: лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу (РС) з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин препарату; інфекції з ВІЛ; активні хронічні інфекції (туберкульоз або гепатит); початок лікування кладрибіном пацієнтів з ослабленим імунітетом, включаючи пацієнтів, що приймають імуносупресорну або мієлосупресорну терапію; активні злоякісні новоутворення; помірно або тяжке ураження нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); період вагітності та годування груддю. Особливості застосування: кількість лімфоцитів необхідно визначати перед початком прийому у рік 1, перед початком прийому у рік 2, через 2 та 6 місяців після початку лікування у кожному році лікування; якщо кількість лімфоцитів нижче 500 клітин/мм³, цей параметр слід активно контролювати поки значення не збільшиться знову; ВІЛ, активний туберкульоз та активний гепатит мають бути виключені до початку лікування; перед початком терапії у рік 1 та рік 2 необхідно провести перевірку щодо наявності потенційних інфекцій, зокрема туберкульозу та гепатитів В і С; перед початком терапії кладрибіном рекомендується провести вакцинацію пацієнтів з кількістю лімфоцитів нижче 500 клітин/мм³ слід проводити активний моніторинг ознак та симптомів інфекції, зокрема оперізуючого герпесу; перед початком лікування (в межах 3 місяців) слід провести базове МРТ-сканування; у пацієнтів з попередніми злоякісними новоутвореннями перед початком лікування слід провести індивідуальну оцінку переваг та ризиків застосування Мавенкладу; жінки та пацієнтки-чоловіки повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування кладрибіном і щонайменше протягом 6 місяців після прийому останньої дози; для пацієнтів, які потребують переливання крові, рекомендується проводити променеву обробку клітинних компонентів крові перед введенням; при переході з іншого лікарського засобу для лікування РС необхідно провести базове МРТ-сканування; кладрибін не рекомендується пацієнтам з помірно або тяжким ураженням печінки (індекс Чайлда-Пью >6); пацієнтам зі спадковими проблемами з переносимістю фруктози не слід приймати цей лікарський засіб. Застосування у період вагітності або годування груддю: перед початком лікування у роки 1 та 2 потрібно виключити вагітність; слід застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 6 місяців після прийому останньої дози. Жінки, які завагітніли під час лікування Мавенкладом, повинні припинити терапію. Годування груддю протипоказане під час лікування і протягом 1 тижня після прийому останньої дози. Спосіб застосування та дози: рекомендована кумулятивна доза Мавенкладу становить 3,5 мг/кг маси тіла протягом 2 років і призначається у вигляді 1 курсу лікування дозою 1,75 мг/кг щоранку. Кожний курс лікування складається з 2 тижнів лікування, один — на початку першого місяця, а інший — на початку другого місяця відповідного року лікування. Кожний лікувальний тиждень складається з 4 або 5 днів, в які пацієнт приймає 10 мг або 20 мг (1 або 2 таблетки) у вигляді разової добової дози, залежно від маси тіла. Після завершення 2 курсів лікування подальшого лікування кладрибіном у роки 3 та 4 не потрібно. Повторний початок лікування через 4 роки не вивчався. Для пацієнтів з легким ураженням нирок (кліренс креатиніну 60–89 мл/хв) корекція дози не потрібна. Не рекомендується пацієнтам з помірно або тяжким ураженням печінки (індекс Чайлда-Пью >6). Пацієнти літнього віку: застосовувати з обережністю, враховуючи потенційно більшу частоту випадків зниження печінкової або ниркової функції, супутні захворювання та інші види терапії, що проводиться. Побічні реакції: дуже поширені ($\geq 1/10$): лімфопенія; поширені (від $\geq 1/100$ до < 1/10): оральний герпес, дерматомийний оперізуючий герпес, зменшення кількості нейтрофілів, висипання, алопеція. Упаковка: по 1, 4 або 6 таблеток в алюмінієвому блистері, запечатаному у картонну обкладинку, яку вміщують у контурну чарункову упаковку та вкладають у картонну коробку із захистом від доступу дітей. Виробник: Нерфарма С.Р.Л./NerPharma S.R.L., Віале Пастер 10 (р-н Нервіано), 20014 Міла (MI), Італія. Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я: Ця інформація підлягає переданою особисто зареєстрованим/ідентифікованим фахівцям сфери охорони здоров'я. Поширення даної інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невідзначеному колу осіб, заборонено. Ексклюзивний дистриб'ютор біотехнологічного портфелю Merck в Україні: ТОВ «СОНА-ФАРМ», м. Київ, вул. М. Грінченка, 4Б, тел.: (044) 495-10-14, office@sona-pharm.com, www.sonapharm.com.ua

RS — РС; 09/19/0007



Лікування тривожних розладів у пацієнтів із коморбідним біполярним афективним розладом

Тривожні розлади (ТР) – найпоширеніший коморбідний діагноз у пацієнтів із біполярним афективним розладом (БАР). Супутній ТР може суттєво впливати на виразність біполярних симптомів, підвищити ризик суїцидальності, знизити психосоціальне функціонування та якість життя хворого. До вашої уваги представлено огляд статті С.А. Отт, опублікованої в журналі Mental Health Clinician (2018; 8 (6): 256-263), в якій на прикладі кількох клінічних випадків розглянуто проблеми, пов'язані з призначенням фармако- та психотерапії пацієнтам із БАР та коморбідними ТР.

Ризик розвитку ТР становить 45% за наявності БАР. Особи з БАР у 3-7 разів вірогідніше відповідають критеріям діагнозу ТР, ніж загальна популяція. Панічний, посттравматичний стресовий (ПТСР), генералізований тривожний (ГТР) й обсесивно-компульсивний розлади (ОКР) відносять до найчастіших супутніх станів (Lee, Dunner, 2008; Pavlova et al., 2015; Vazquez et al., 2014). ТР та ОКР автори розглядають як одну групу через схожість лікування поза контекстом БАР. Поняття тривоги, симптомів тривоги можуть бути розцінені як такі, що також включають обсесивні й компульсивні симптоми. Супутні прояви тривоги відіграють значну роль у терапії БАР, оскільки підвищують тяжкість симптомів, впливають на тривалість лікування та якість життя хворих (Sala et al., 2012; Schaffer et al., 2012; Reddy et al., 2017).

Фактори ризику й впливу коморбідних ТР і БАР

До факторів ризику коморбідних ТР і БАР відносять наступні (Sala et al., 2012; Schaffer et al., 2012):

- більш ранній вік дебюту БАР (ранні симптоми тривоги у віці високого ризику);
 - розлади настрою у сімейному анамнезі;
 - жіноча стать;
 - сексуальне насильство в дитинстві;
 - сексуальне посягання у дорослому віці;
 - коморбідний розлад особистості.
- Вплив коморбідних ТР і БАР (Sala et al., 2012; Schaffer et al., 2012):
- ↑ кількості епізодів зміни настрою;
 - ↑ частоти депресії як першого епізоду;
 - ↑ частоти змішаних епізодів;
 - ↑ частоти (циклічності) фаз;
 - ↑ частоти/тяжкості епізодів зміни настрою;
 - ↑ періодів нелікованого захворювання;
 - ↑ часу до ремісії;
 - ↑ суїцидальної активності;
 - ↑ ризику вживання психоактивних речовин;
 - ↑ тяжкості небажаних ефектів лікування;
 - ↑ використання послуг охорони здоров'я;
 - ↑ психологічного дистресу;
 - ↓ відповіді на лікування;
 - ↓ прихильності до терапії;
 - ↓ функціонування та якості життя.

Мета лікування осіб із коморбідними ТР і БАР полягає у впливі на симптоми й поверненні до вихідного рівня функціонування. Тривога виникає зазвичай під час депресивного епізоду (Sala et al., 2012). Прояви симптомів ТР можуть не зменшуватися після завершення епізоду, що призводить до зниження функціонування та якості життя хворих. Залишкові симптоми нерідко обмежують користь від терапії порушень настрою і є предикторами рецидиву.

Рекомендації цільової робочої групи CANMAT щодо ведення пацієнтів із розладами настрою та коморбідними ТР (Schaffer et al., 2012)

Рекомендації

- Перша лінія: габапентин, кветіапін
 - Друга лінія: вальпроат натрію / вальпроєва кислота, ламотриджин, серотонінергічні антидепресанти, оланзапін, комбінація оланзапіну/флуоксетину
 - Третя лінія: літій, рisperидон, арипіпразол, прегабалін, бензодіазепіни середньої або тривалої дії
 - Підлітки: когнітивно-поведінкова терапія
- є рекомендацією першого вибору за наявності тривоги

Узасильновальні коментарі

1. Є доказова база щодо застосування антипсихотичних засобів другого покоління та габапентину при первинних ТР
2. Використання прегабаліну при БАР не вивчалось і має базуватися на клінічній думці фахівця
3. Тягар побічних ефектів від цих препаратів не вивчали для пацієнтів із коморбідними ТР і БАР
4. Слід забезпечити адекватну стабілізацію настрою, перш ніж розглядати специфічні варіанти ТР
5. Варто бути обережними при прийнятті рішення щодо призначення антидепресантів; існує ризик дестабілізації симптомів зміни настрою при БАР
6. При використанні бензодіазепінів для невідкладного лікування симптомів тривоги слід враховувати ризик зловживання цими препаратами

Примітки: CANMAT – Канадська мережа із проблем лікування афективних і тривожних розладів
Адаптовано за С.А. Отт, 2018

У дослідженні ефективності венлафаксину порівняно з моно-терапією літєм у разі гострої фази депресії при БАР II типу (n=129, тривалість – 12 тижнів) і підтримувальному лікуванні (n=55, тривалість – 6 місяців) оцінювали ефект коморбідних симптомів тривоги на рецидив депресії. Венлафаксин виявився дієвішим, ніж літій щодо депресивних симптомів (p<0,0001), але меншою мірою впливав на симптоми тривоги (p<0,027). Залишкові прояви тривоги були сильнішими предикторами рецидиву депресії, ніж депресивні. Дослідники дійшли висновку, що згасання тривожних симптомів при депресії, що супроводжує БАР, може знизити ризик рецидиву (Lorenzo-Luaces et al., 2017).

Автори зазначають, що розпізнавання та терапія коморбідних ТР і БАР залишаються недостатньо вивченими. Більшість публікацій мають описовий характер; декілька клінічних випробувань були пов'язані з медикаментозним і психотерапевтичним лікуванням (Provencher et al., 2012). Описані в даній статті випадки висвітлюють вибір варіантів фармако- та психотерапії, ризик переходу до фази манії при застосуванні антидепресантів, специфікатор «із тривожним дистресом» і потребу в призначенні стабілізаторів настрою до початку приймання антидепресантів для пацієнтів із БАР та коморбідними ТР.

Клінічний випадок 1: ОКР

В амбулаторній клініці розладів настрою оцінене медикаментозне лікування 28-річного пацієнта із 6-річним БАР в анамнезі (останній епізод депресивний) і ОКР. Поточне лікування включає літій у дозі 900 мг *per os* перед сном і сертралін по 150 мг/добу *per os*.

Останній рівень літію (два місяці тому) становив 0,8 мЕкв/л. Усі інші лабораторні параметри – в межах норми. Пацієнт заперечує суїцидальні ідеї чи будь-які симптоми гіпоманії або манії, однак продовжує відчувати сум/безнадійність і перебувати в ліжку близько 14 годин на день, часто без сну. Симптоми ОКР включають нав'язливості щодо безпеки сім'ї з пов'язаними із цим ритуалами кожні дві години. Від початку приймання сертраліну та після збільшення дози протягом останніх шести місяців симптоми не зменшилися. Ліки приймає за призначенням, зрідка із пропущенням; побічних ефектів немає.

Фактори, які необхідно враховувати при лікуванні коморбідних БАР та ОКР

Симптоми ОКР, що виявляються лише під час депресивних епізодів, можуть бути вторинними відносно зміни настрою. Результати аналізу клінічних випадків та їхніх серій свідчать про ефективність літію, протисудомних стабілізаторів настрою, оланзапіну, рisperидону, кветіапіну або арипіпразолу щодо цієї коморбідності (Schaffer et al., 2012; Amerio et al., 2015). Серотонінергічні антидепресанти слід застосовувати лише в поєднанні з відповідною дієвою терапією стабілізатором настрою, щоб уникнути декомпенсації БАР (Schaffer et al., 2012). У систематизованому огляді щодо лікування БАР та ОКР повідомлялося про частий брак відповіді на фармакологічне лікування, поліфармацію та ризик перемикання настрою (манія/гіпоманія) при використанні традиційної для ОКР терапії, наприклад СІЗЗС (Amerio et al., 2015). Монотерапія стабілізатором настрою навряд чи є ефективною при обох розладах; рекомендоване поєднання стабілізатора настрою та антипсихотика другого покоління (АДП) або застосування двох стабілізаторів настрою (Keck et al., 2006). У серії клінічних випадків повідомлялося про трьох пацієнтів із коморбідними БАР і ОКР, що приймали стабілізатор настрою та арипіпразол у дозуванні 15-25 мг щодня (Uguz, 2010). Спостерігалось зменшення показників за обсесивно-компульсивною шкалою Йєля – Брауна (YBOCS) у всіх випадках. Усі троє хворих добре переносили арипіпразол, повідомлення про побічні ефекти відсутні.

У плацебо-контрольованому дослідженні додаткова терапія кветіапіном у пацієнтів із терапевтично рефрактерним ОКР (n=40) сприяла зменшенню показника за YBOCS на ~25% (Carey et al., 2012). Порівняльне випробування ефективності арипіпразолу (n=6) та кветіапіну (n=12) при рефрактерному ОКР показало кращу відповідь на кветіапін (~55%), ніж арипіпразол (~28%) з аналогічним зниженням балів за YBOCS (p=0,01 для кветіапіну, статистично незначуще для арипіпразолу) (Shoja Shafti, Kaviani, 2015).

У випадку з 28-річним пацієнтом із тривалими симптомами біполярної депресії та ОКР зміна медикаментозної терапії є виправданою. Літій – препарат третьої лінії за рекомендаціями CANMAT (Schaffer et al., 2012). Не слід застосовувати медикаментозну терапію СІЗЗС без дієвої терапії стабілізатором настрою; сертралін не є ефективним ані при депресивних симптомах, ані при симптомах ОКР для цього пацієнта. Арипіпразол, рisperидон і кветіапін показали користь як потенціовальні засоби при терапії СІЗЗС проявів ОКР, зокрема у рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів із ОКР без БАР (Carey et al., 2012; Shoja Shafti, Kaviani, 2015; Deckersbach et al., 2014). Для цього конкретного пацієнта варіантами є переведення на інший СІЗЗС або атипичний антипсихотик при продовженні

лікування літєм. Якщо хворий бажає приймати інший СІЗЗС, можна призначити пароксетин, ефективний при порушеннях сну. Це можна здійснити як прямим переведенням, так і шляхом крос-титрації. Коли ж пацієнт віддає перевагу атипичному антипсихотику, то слід зменшувати дозування сертраліну протягом 1-4 тижнів під час початку терапії кветіапіном (якщо потрібна седация) або арипіпразолом (якщо седация небажана). За даними систематизованих оглядів лікування БАР та ОКР, найчастіше використовували комбіноване лікування СІЗЗС зі стабілізатором настрою або АДП зі стабілізатором настрою (Schaffer et al., 2012).

Психотерапія при коморбідних БАР та ОКР також є ефективною. Міжособистісна та когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), основана на усвідомленості КПТ і релакс-терапія можуть бути застосовані у поєднанні з фармакологічним лікуванням (Deckersbach et al., 2014; Provencher, Hawke, 2011; Stratford et al., 2015). Навчання психологічній самодопомозі не є ефективним. Супутній ОКР може мати значний вплив на відновлення симптомів (Magalhaes et al., 2010; Kim et al., 2014; Abdel-Ahad et al., Kazour, 2015).

Клінічний випадок 2: ГТР

Пацієнт 34 років із БАР I, діагностованим близько 10 років тому після першого маніакального епізоду, обстежений в амбулаторній клініці розладів настрою. Повторних маніакальних епізодів не було, перший депресивний епізод із неповною ремісією відзначено близько шести років тому. Додатково діагностований ГТР п'ять років тому. У пацієнта були два депресивні епізоди за минулий рік та дві суїцидальні спроби шляхом передозування медикаментів у минулому. Вживає 3-4 порції алкоголю (пива) щовечора. На даний час приймає препарат вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти пролонгованої дії в дозі 1500 мг *per os* перед сном та дулоксетин по 90 мг *per os* щодня (дозу збільшено приблизно чотири тижні тому, раніше – 60 мг щодня). Рівень вальпроєвої кислоти у крові становив 85 мкг/мл десять місяців тому. Всі інші лабораторні параметри в нормі. Симптоми гіпоманії включають порушення сну (4 години кожну ніч проти звичайних 6-8 годин), прискорену мову та «стрибання ідей».

Ризик переходу до маніакальної фази: використання антидепресантів при БАР

Антидепресанти класу СІЗЗС рекомендовані як медикаментозна терапія першої лінії при тривожних розладах. СІЗЗС і бупропіон асоційовані з низьким ризиком переходу до манії (Pacchiarotti et al., 2013; Fornaro et al., 2018). Ймовірність виникнення гіпоманії або манії, пов'язаної з антидепресивною терапією (МПІАТ), відома як причина стурбованості щодо використання цих препаратів у разі депресії при БАР.

У рекомендаціях CANMAT для лікування ТР при коморбідному БАР серотонінергічні антидепресанти запропоновані як друга лінія із застереженням, що базовою терапією має бути ефективний стабілізатор настрою (Schaffer et al., 2012). Предиктори маніакальної фази оцінювали за допомогою вибірки учасників (n=1720) у межах Систематизованої лікувальної програми для випробувань за участю пацієнтів із БАР (Niitsu et al., 2015).

Відповідно до цього дослідження, фактори ризику переходу до маніакальної фази включають молодший вік (17-22 роки) дебюту БАР, швидку зміну фаз в анамнезі, тяжкі маніакальні симптоми, суїцидальні спроби або вживання амфетаміну (Niitsu et al., 2015). Вища частота зміни фаз можлива, якщо в анамнезі є відомості про перехід до маніакальної фази при терапії СІЗЗС загалом і при використанні флуоксетину, сертраліну або пароксетину зокрема. Ризик є нижчим, якщо пацієнт бере участь у психотерапії (Niitsu et al., 2015). Кількість маніакальних епізодів загалом також може бути фактором ризику виникнення МПІАТ. У 4,8% (n=60) учасників дослідження тривалістю один місяць, що включало пацієнтів із біполярною депресією (n=1242), які приймали стабілізатор настрою і нещодавно розпочали використовувати антидепресант, спостерігали перехід до маніакальної фази. Хворі з ≥4 маніакальними епізодами протягом життя та МПІАТ в анамнезі мали у 2,84 раза вищий ризик маніакальної фази (Gorwood et al., 2016).

Два дослідження були зосереджені на оцінці кореляції та частоти зміни фаз із використанням чіткого визначення МПІАТ (Frye et al., 2009; Scott et al., 2017). Учасники, в яких була МПІАТ (n=44), демонстрували інші базові показники за шкалою маній Янга (YMRS) порівняно з тими, хто мав або не мав відповіді на лікування антидепресантами, але не страждав на МПІАТ (n=128). Базова оцінка за YMRS для учасників із МПІАТ становила 3,7 порівняно з такими без МПІАТ (1,8-2,5). Значення за YMRS щодо рухової активності та мови були підвищені. Автори рекомендують оцінювати пацієнтів на наявність мінімальних маніакальних симптомів (зокрема, надмірної рухової активності, прискореної мови та «стрибання ідей») для виявлення осіб, які мають ризик МПІАТ, до початку терапії антидепресантами (Frye et al., 2009). У дослідженні J. Scott et al. (2017) використовували чіткі критерії МПІАТ із коефіцієнтами відношення шансів (ВШ) щодо ризику виникнення, основаними на гендері (n=210). Для чоловіків (n=95) підвищений ризик був виявлений за наявності розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю/наркотиків (ВШ 6,37), суїцидальної спроби в анамнезі (ВШ 4,19) та більшої кількості депресивних епізодів на рік (ВШ 1,71). Для жінок (n=125) значну ймовірність МПІАТ зумовлювали захворювання щитоподібної залози (ВШ 3,23) та БАР I типу в анамнезі (ВШ 2,68), а також депресія як перший епізод зміни настрою (ВШ 2,01).

Досвід лікування коморбідних БАР та ГТР

Поширеність ГТР із коморбідним БАР оцінюється у 12% при ризику захворіти протягом життя 15% (Preti et al., 2016). Ця коморбідність призводить до тяжчого перебігу хвороби та підвищеної суїцидальності. Якість життя евтимічних пацієнтів із БАР та коморбідними ТР загалом гірша при БАР I і II типу, але більш негативний ефект виявлений при БАР I (Albert et al., 2008). Оланзапін, ламотриджин, вальпроат натрію / вальпроєва кислота та комбінації оланзапіну/флуоксетину виявилися корисними при лікуванні супутніх неспецифічних симптомів тривоги (Vazquez et al., 2014; Maina et al., 2008). Монотерапія літєм не є дієвою, тому аугментація літію ламотриджином або оланзапіном може поліпшити ефективність. Застосування бензодіазепінів можливо розглянути за відсутності гострого депресивного епізоду (Vazquez et al., 2014; Rakofsky, Dunlop, 2011).

Ефективність кветіапіну пролонгованої дії в монотерапії, досліджуваного порівняно із плацебо та вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою пролонгованої дії, була суперечливою (Gao et al., 2014; Sheehan et al., 2013). У дослідженні K. Gao et al. (2014) за участю пацієнтів (n=100) із загостренням депресії у межах БАР I або II із супутнім ГТР кветіапін пролонгованої дії у середньому дозуванні 276 мг/добу не показав кращого за плацебо ефекту щодо лікування симптомів тривоги. У випробуванні K. Sheehan et al. (2013) оцінювали монотерапію кветіапіном пролонгованої дії (n=49), вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою пролонгованої дії (n=49) та плацебо (n = 51). Було виявлене швидке й тривале зниження симптомів тривоги за шкалою оцінки тривоги Гамільтона (HAM-A) при терапії кветіапіном пролонгованої дії у середньому дозуванні 186 мг/добу порівняно з вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою і плацебо (p<0,05).

КПТ була сприятливою для пацієнтів, які страждали на БАР із супутнім ГТР (Ellard et al., 2017). Уніфікований протокол лікування емоційних розладів використовували як основу для КПТ, розробленої для лікування основних симптомів емоційної лабільності й дезадаптації, спроб контролювати емоційні переживання чи уникати їх в осіб із БАР та коморбідними тривожними розладами (n=29). В учасників дослідження спостерігали краще зниження тривожних (HAM-A, p=0,03) та депресивних (шкала депресії Гамільтона [HAM-D], p=0,01) симптомів (Ellard et al., 2017).

На думку авторів, у випадку 34-річного пацієнта з коморбідними БАР та ГТР він, імовірно, переживає гіпоманіакальний епізод, зумовлений антидепресантами. Симптоми депресії та ГТР недостатньо контролюються комбінацією вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти пролонгованої дії та дулоксетину. Останній слід відмінити та оцінювати згасання гіпоманії.

Для цього пацієнта скасування приймання дулоксетину може бути досягнуте шляхом зменшення дози протягом кількох тижнів із моменту початку гіпоманії. Якщо хворий страждав на манію і відповів критеріям госпіталізації, дулоксетин слід було скасувати без поступового зменшення дози з моніторингом синдрому відміни. Треба також оцінити ефективність вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти в минулому. Це корисно для оцінки прихильності до лікування та можливих коригувань дози. Оскільки лікування симптомів ГТР та депресії у даного пацієнта виявилося неефективним, слід розглянути додаткову терапію АДП, наприклад кветіапіном або оланзапіном. CANMAT рекомендує кветіапін як препарат першої лінії, а седация для цього хворого може бути корисною. Рекомендацію щодо комбінації оланзапіну/флуоксетину (друга лінія терапії) можна розглянути з обережністю, якщо кветіапін не буде ефективним.

Клінічний випадок 3: ПТСР та специфікатор «із тривожним дистресом»

Пацієнт 38 років із БАР I типу, останній епізод — депресивний, за ПТСР «із тривожним дистресом» обстежений в амбулаторній клініці розладів настрою для оцінки лікування та спостереження. Анамнез захворювання включає дві попередні госпіталізації з приводу маніакальних епізодів (остання — вісім років тому). У соціальному анамнезі — домашнє насильство в дитинстві і сексуальне — у дорослому віці. Залишкові симптоми депресії не зменшилися після попереднього звернення три місяці тому. Сон «задовільний», близько шести годин на ніч при прийманні доксиламіну 25 мг щоночі. Пацієнт здатний ходити на роботу, але не бере участі у багатьох заходах із родиною чи друзями та висловлює неконтрольоване занепокоєння щодо життєвих подій і перебування поза комфортними умовами оселі протягом тривалого часу. Випиває півпляшки вина щовечора і курить (упаковка цигарок на день).

Попередні неефективні спроби лікування включають літій, сертралін, топірамат і алпрозолам. Наразі приймає кветіапін пролонгованої дії в дозі 400 мг *per os* перед сном та флуоксетин у дозі 40 мг *per os* щодня. Препарати поповнюються приблизно кожні 45 днів, що свідчить про погану прихильність до лікування.

Специфікатор «із тривожним дистресом»

Далі наведені діагностичні критерії для специфікатора «із тривожним дистресом» (APA, 2013). Цей специфікатор додано до 5-го видання Керівництва з діагностики й статистики психічних розладів (DSM-5), оскільки симптоми тривоги та тривожні розлади часто супроводжують розлади настрою. Симптоми тривоги призводять до більшого тягаря депресивних симптомів, збільшення загальної кількості депресивних епізодів та тривалішого часу до ремісії (Schaffer et al., 2012).

Застосування специфікатора «із тривожним дистресом» нагадує про потребу в оцінюванні симптомів тривоги, а також відповідному лікуванні на додаток до інших психіатричних діагнозів.

Досвід лікування коморбідних БАР та ПТСР

Пацієнти з коморбідними БАР та ПТСР мають вищий ризик психозу після госпіталізації (13%, p<0,001), виявлення розладу особистості (42%, p=0,002) та суїцидальних спроб (75%, p<0,001) (Goldstein et al., 2008). Погіршення якості життя, прогресування

DSM-5, критерії для специфікатора «із тривожним дистресом» (Passos et al., 2016)

Принаймні два з таких симптомів наявні протягом більшості днів поточного епізоду розладу настрою

- Відчуття перебування «на межі» або нервозність
- Почуття аномального неспокою
- Стурбованість, що призводить до утруднення концентрації уваги
- Побоювання, що може статися щось погане
- Відчуття, що індивід може втратити самоконтроль

Визначення поточної тяжкості

- Легка: 2 симптоми
- Помірна: 3 симптоми
- Помірно тяжка: від 4 до 5 симптомів
- Тяжка: від 4 до 5 симптомів з руховим збудженням

Примітка: Тривожний дистрес відзначався як важлива особливість БАР і великого депресивного розладу як у первинній, так і спеціалізованій медичній допомозі. Високий рівень тривожності був пов'язаний із вищим ризиком суїциду, більшою тривалістю хвороби та ймовірністю браку відповіді на лікування. Тому клінічно корисно точно вказувати наявність та ступінь тяжкості тривожного дистресу для планування та моніторингу реакції на лікування
Адаптовано за С.А. Он, 2018

хвороби та високі показники функціональних порушень також характеризують пацієнтів із цією коморбідністю (Reddy et al., 2017; Passos et al., 2016; Cerimele et al., 2017).

Відсутність прихильності до лікування при БАР збільшує ризик виникнення швидкої зміни фаз, суїцидальних спроб, тривоги за поточні події та зловживання алкоголем (Perlis et al., 2010). Пацієнти без прихильності до терапії коморбідних БАР та ПТСР можуть мати дитячу або іншу травму, що створює негативне чи несприятливе враження щодо медпрацівників та лікування. Травматичні наслідки через небезпечну поведінку під час маніакального епізоду нерідко провокують повторне виникнення ПТСР. Нічні кошмари при ПТСР можуть вплинути на цикл сну/неспання, що веде до зниження часу сну та підвищення ризику маніакального епізоду (Rakofsky et al., 2011).

У рекомендаціях CANMAT зазначено, що терапію при коморбідних БАР та ПТСР не досліджували. Стабілізатори настрою запропоновані як початкова медикаментозна терапія з наступним додаванням АДП та антидепресанту (Schaffer et al., 2012). Після початку лікування стабілізатором настрою може бути застосована антидепресивна терапія CІЗ3С або CІЗ3СН з огляду на залишкові симптоми ПТСР. Ймовірна наявність гіршої відповіді пацієнтів із ПТСР на лікування літєм, тому можна використовувати рисперидон, ламотриджин, габапентин та окскарбазепін (Keck et al., 2006; Rakofsky et al., 2011; Kauer-Sant'Anna et al., 2009).

Стабілізація настрою залишається пріоритетною; можуть бути розглянуті комбінації ліків, що включають протисудомні засоби, антипсихотики та антидепресанти (Schaffer et al., 2012). У рекомендаціях CANMAT бензодіазепіни є препаратами третьої лінії, але вони вважаються неефективними при ПТСР і спричиняють ризик появи подальших симптомів ПТСР після нещодавньої травми, погіршення результатів психотерапії та розвитку розладу, пов'язаного із вживанням психоактивних речовин при ПТСР (Guina et al., 2015). Препарат вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти може бути розглянутий для лікування ПТСР із тривожним дистресом і симптомів загальної тривоги при БАР (Rakofsky et al., 2011).

Автори зазначають, що у 38-річного пацієнта з сумнівною прихильністю до лікування, якому призначили кветіапін з подовженням вивільненням та флуоксетин, слід було запитати про причини неправильного приймання ліків. Важливо встановити, чи демонструвала ця комбінація ефективність у минулому. Якщо так, то треба звернутися до факторів, пов'язаних із недотриманням терапії, що залежать від пацієнта, та заохочувати його до відновлення приймання ліків. Рисперидон має позитивну доказову базу і може бути розглянутий при скасуванні кветіапіну. Якщо застосування флуоксетину припинене, перехід на CІЗ3СН, зокрема венлафаксин, можна призначити після того, як терапія стабілізатором настрою здійснюватиметься з посиленням моніторингом ризику виникнення манії. Застосування бензодіазепінів слід у цьому разі уникати. Можна розглянути інші поширені методи лікування ПТСР, такі як терапія прازозином (при нічних кошмарах) та КПТ. Дослідження, в яких аналізували ефективність КПТ, зокрема навчання психологічній самопомозі, навичок коупінгу (механізми пристосування), когнітивне оцінювання та тренінги з релаксації, включали пацієнтів із коморбідними БАР та ПТСР (Magalhaes et al., 2010).

Висновки

БАР із коморбідними ТР дуже поширений. Тягар хвороби призводить до тривалих змін настрою, залишкової тривоги та депресивних симптомів, зниженої якості життя та негативних наслідків для пацієнта. Доказова база відповідного використання ліків обмежена, провідні клініцисти намагаються лікувати кожне захворювання окремо на основі рекомендацій щодо терапії. Наразі настанови робочої групи CANMAT — єдине керівництво, яке фокусується на лікуванні коморбідних БАР і ТР, що підкреслює необхідність наступних досліджень у цій галузі. Важливо визнати обмежену здатність фармакотерапії цих супутніх захворювань та використовувати психотерапію й КПТ як доповнення до лікування. Поліфармація показана при БАР із коморбідними ТР. Також важливий частий моніторинг прихильності до терапії, ефективності та побічних ефектів.

Підготував Роман Долинський

ПСИХІАТРІЯ
ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Еголанза
оланзапін



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

Показання

- Лікування шизофренії
- Підтримка досягнутого клінічного ефекту при тривалій терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію
- Лікування маніакальних епізодів помірного та 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, підвищення рівня пролактину, холестерину, глюкози і тригліцеридів в крові, підвищення апетиту, запаморочення, астения, стомлюваність та інші. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.Л. № 11344/01/01, №11344/01/03.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Кетилепт®
Ретард
кветіапін

Склад та форма випуску:

табл. пролонг. дії, в/плів.
50 мг білістер, № 60

табл. пролонг. дії, в/плів.
200 мг білістер, № 60



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

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

Показання

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

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

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

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



Підгострий біль у спині: підходи до фармакотерапії як профілактика хронізації болю

На міжнародній неврологічній конференції «Нейросимпозіум», що відбулася 10-12 вересня 2019 року в Одесі, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету Ужгородського національного університету, д. мед. н., професор Михайло Михайлович Орос та асистент кафедри Андрій Ярославович Сабовчик поділились результатами дослідження, метою якого була розробка ефективної стратегії лікування болю у нижній частині спини (Орос М.М. та співавт., 2019).

Для пояснення механізмів виникнення гострого болю існує декілька теорій — інтенсивності, розподілу імпульсів («ворітна теорія» болю Р. Мелзака і П. Волла) та специфічності. Відповідно до останньої у виникненні больових імпульсів більшою мірою задіяні периферичні механізми.

У формуванні хронічного болю залучена ціла низка механізмів, зокрема:

- периферичні — хімічне подразнення, пошкодження й регенерація нервів;
- периферично-центральної — рефлекторний вплив, зменшення гальмування ретикулярною формацією афферентних імпульсів і денерваційна гіперчутливість;
- центральні — зменшення гальмівного впливу кори головного мозку на таламічні ядра, дисоціацію больового відчуття й зовнішнього больового стимулу та умовно-рефлекторний механізм; при цьому утворюється патологічна домінанта і, як наслідок, часто виникає психогенний біль, за якого людина відчуває біль уже без ноцицептивних сигналів.

На протидію механізмам болю існують антиноцицептивні механізми, серед яких важливе місце посідає нейронна неопіатна система, представлена ретикулярною формацією у вигляді ядер шва, блакитної плями й центральної сірої речовини та утворена серотонінергічними, норадренергічними й дофамінергічними нейронами.

З огляду на згаданий вище патогенез модуляції болю та механізм роботи антиноцицептивної системи, пацієнти з больовим синдромом, особливо люмбалгією, доречним є призначення антидепресанту дулоксетину. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії та тривожного розладу зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну та, як наслідок, посиленням серотонінергічної й норадренергічної нейротрансмісії в центральній нервовій системі (ЦНС).

Під керівництвом професора М.М. Ороса було проведено дослідження ефективності дулоксетину (препарату Дюксет® представництва «Нобель Ілч», який випускається у формі кишковорозчинних капсул по 30 і 60 мг, 28 капсул в упаковці) (Орос М.М. та співавт., 2019). Із метою швидкого зняття виразного больового синдрому протягом 1-2 тижнів використовували терапію нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП) етодолаком (Етол Форт) у дозі 800 мг/добу в два приймання.

Етодолак — помірно селективний інгібітор циклооксигенази 2, що застосовується в лікуванні гострого й хронічного больових синдромів різного генезу, зокрема

при захворюваннях опорно-рухового апарату, передусім остеоартрози, остеохондрозі хребта, ревматоїдному артриті.

Однією з основних переваг етодолаку порівняно з іншими НПЗП є швидкий початок анальгезії — протягом 30 хвилин після приймання (час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові $T_{max}=60$ хв), і тривалість дії впродовж 12 годин (період напіввиведення $T_{1/2}=7$ год), що прирівнюється до застосування деяких внутрішньом'язових форм НПЗП. Згідно з результатами проведених досліджень, виразний анальгетичний ефект етодолаку розвивається значно швидше (30 хв), ніж у кетопрофену, напроксену, піроксикаму (1 год) і диклофенаку (2 год).



У рекомендаціях Міжнародного товариства з дослідження спондилоартриту (ASAS) щодо застосування НПЗП зазначено, що ефективність етодолаку в дозі 600 мг/добу еквівалентна таким найчастіше вживаних НПЗП: 150 мг диклофенаку, 1000 мг напроксену, 200 мг ацеклофенаку, 400 мг целекоксибу, 90 мг еторикоксибу, 200 мг флурбіпрофену, 2400 мг ібупрофену, 150 мг індометацину, 200 мг кетопрофену, 15 мг мелоксикаму. Крім того, відзначено, що добова доза етодолаку 800 мг забезпечує виразніший знеболювальний і лікувальний ефект порівняно з вищеназваними НПЗП.

На основі отриманих результатів дослідники дійшли наступних висновків:

1. У пацієнтів із люмбалгією та тривалістю больового синдрому від 4 до 12 тижнів (але не менше ніж 2 тижні) в усіх групах через один місяць лікування спостерігалось значне поліпшення стану (оцінка за ВАШ) внаслідок приймання препаратів, що достовірно запобігало переходу підгострого болю у хронічний больовий синдром (рис. 1).

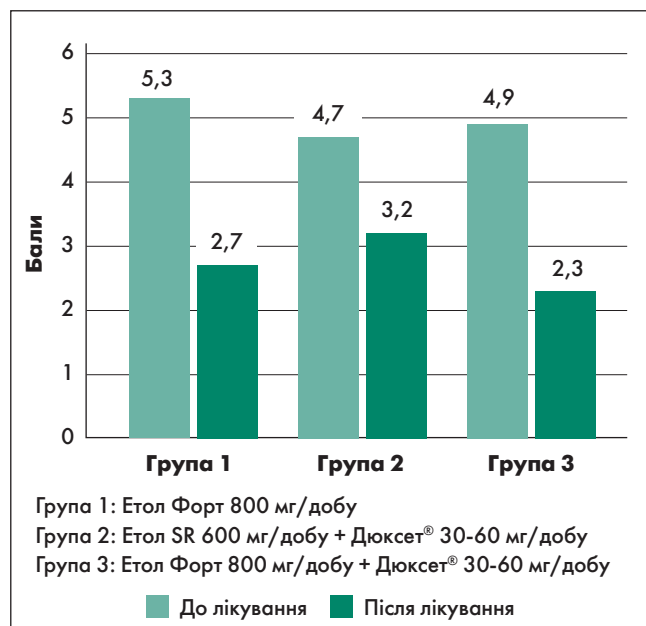


Рис. 1. Порівняння динаміки болю за ВАШ

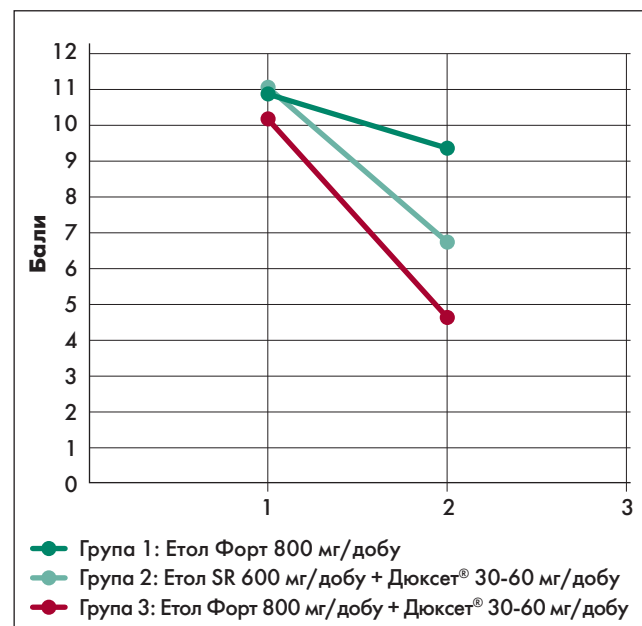


Рис. 2. Порівняння динаміки тривоги за шкалою HADS



М.М. Орос

2. В осіб із люмбалгією та тривалістю больового синдрому від 4 до 12 тижнів у першій групі, в якій застосовували монотерапію етодолаком у дозі 800 мг/добу протягом перших 14 днів (для зняття виразного больового синдрому), спостерігалось значне поліпшення стану, що тривало до контрольної точки й запобігало переходу підгострого болю у хронічний больовий синдром.

Найвиразніший і статистично значущий ефект у лікуванні болю, зменшенні тривожності за госпітальною шкалою депресії й тривоги (HADS), запобіганні хронізації больового синдрому виявлений у пацієнтів третьої групи: етодолак по 800 мг/добу (Етол Форт) протягом 14 днів + дулоксетин у дозі 30-60 мг/добу (Дюксет®) 30 днів.

3. Значного зниження показників тривожності вдалося досягти у хворих, які приймали етодолак (Етол Форт) і дулоксетин (Дюксет®), на відміну від таких на монотерапії етодолаком (рис. 2). Монотерапія больового синдрому етодолаком мала кращі результати при попередньо низькому рівні (або за відсутності) тривожного синдрому.



4. Достовірно більш значимим було зниження тривожності у третій групі, в якій застосовували етодолак у вищій дозі — 800 мг/добу + дулоксетин по 30-60 мг/добу порівняно з першою (монотерапія етодолаком) і другою (600 мг/добу етодолаку + 30-60 мг/добу дулоксетину) групами.

5. Рівні тривожності й больового синдрому взаємно корелюють. Більші дози етодолаку й потужніше знеболювання на початку терапії, в перші 7-14 днів, сприяють не лише кращому контролю болю, але й збільшенню протитривожного ефекту дулоксетину в кінцевій точці — на 30-й день лікування.

6. Оцінка рухливості хребта в поєднанні з показниками больового синдрому не була достовірним прогностичним маркером і не корелювала з інтенсивністю болю.

Автори також зазначили, що жоден пацієнт не вибув із дослідження та самостійно не припинив приймання препаратів внаслідок виникнення побічних ефектів.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження, для лікування больового синдрому й запобігання його хронізації в пацієнтів із підгострим болем у спині видається доцільним рекомендувати застосування препаратів етодолаку, як-то **Етол Форт** у дозі 800 мг/добу в два приймання, **Етол SR** по 600 мг/добу, а також комбінованої терапії з додаванням антидепресанту дулоксетину (**Дюксет®** по 30-60 мг/добу), особливо в пацієнтів із виразними показниками тривожності.

Підготувала **Маргарита Марчук**

Дулоксетин: сфера застосування та особливості призначення при різних патологічних станах

До вашої уваги представлено квінтесенцію доповідей провідних фахівців у галузі неврології та психіатрії щодо особливостей комбінованого лікування й монотерапії при больових феноменах, депресивних розладах, тривожних компонентах емоційного стану, що супроводжують невропатію, вертеброгенні дорсалгії та деменцію. Зокрема, зроблений акцент на застосуванні антидепресанту дулоксетину, який характеризується потрійною дією: інгібуванням зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну та меншою мірою – дофаміну й дозозалежними ефектами.

Невропатичний біль як мішень для застосування цитлоксетину



Професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н. **Олена Олександрівна Хаустова**

під час виступу на міжнародній неврологічній конференції «Нейросимпозум» (10-12 вересня 2019 року, м. Одеса) акцентувала, що модель болю є мультифакторною і включає ноцицепцію (подразнення периферичних больових рецепторів), відчуття (сприйняття болю) і переживання болю (страждання), що й формує больову поведінку, яка може бути нормальною або хворобливою. Нормальна больова поведінка є безпосередньою відповіддю на біль, коли реагування людини адекватне больовому стимулу. Хворобливою є так звана оперантна поведінка, коли пацієнт свідомо чи підсвідомо отримує позитивну або підсилену реакцію оточуючих на свій хворобливий стан. У таких випадках страждання хворого почасти підсилюється з часом навіть без посилення болю.

Пацієнти із хронічним болем та сформованою больовою поведінкою потребують не тільки знеболення, але й корекції психічного стану шляхом анкісїлітичної та антидепресивної терапії. Оскільки хронічний біль часто супроводжується тривожними та депресивними проявами, професор О.О. Хаустова наела алгоритм комплексної діагностики осіб із неспсихотичними психічними розладами на тлі хронічного больового синдрому:

1. Діагностика хронічного больового синдрому за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

2. Оцінка за госпітальною шкалою тривоги й депресії з наступною діагностикою непсихотичних психічних розладів за МКХ-10.

3. Використання шкали комплексного аналізу болю, фізичної активності, анальгетиків, візитів до лікаря, сну, настрою, побічних ефектів (SPAASMS); шкали катастрофізації хронічного болю (PCS), опитувальника Мак-Гілла для сенсорної, емоційної та кількісної оцінки болю; багатовимірний опитувальник для оцінки болю WHYMPI (психосоціальні зміни); шкали для визначення особливостей перебігу хронічного больового синдрому, бар'єрів лікування, ризику, комплаєнсу, соціальної підтримки, ефективності терапії (DIRE).

4. Встановлення мішеней терапії.

Професор також навила дані з менталітету пацієнтів із невропатичним болем, оскільки обов'язково потрібно спрямувати тактику лікування з огляду на оцінку ефективності препарату та його безпеки для певного показання. Базуючись на оцінці індексів: **NNT – кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для отримання 1-го позитивного результату**, **NNH – кількість пролікованих пацієнтів, з яких 1-му буде заподіяно шкоду**, можна оцінити доцільність призначення окремих ліків у межах поетапної стратегії терапії невропатичного болю. Варто зауважити, що найбільшу питому вагу при гострому болю мають техніки локального знеболення, а в алгоритмі лікування хронічного болю – нефармакологічна терапія, включно з фізичною активністю, фізіотерапією, психоосвітою, психотерапією, соціальною підтримкою тощо.

Фармакотерапія хронічного невропатичного болю розподіляється на окремі лінії:

І. Першою лінією терапії є призначення одного з таких варіантів (можливо з локальною терапією із застосуванням, наприклад, капсаїцину, лідокаїну):

- інгібітор зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну дулоксетин в дозуванні 60-120 мг/добу (для зменшення болю на >50% при діабетичній поліневропатії NNT=8, при фібріомалії, біль у попереку при остеоартриті NNT=6);

- трициклічний антидепресант амітриптілін (для зменшення болю на >50% та покращання функціонування при діабетичній поліневропатії, фіброміалгії, змішаному невропатичному болю NNT=2,4, проте має низькі безпекові рівні NNH=1,4);

- ліганд $\alpha_2\delta$ -субодиниці кальцієвих каналів:

- прегабалін у дозі 300-600 мг/добу (для зменшення болю на >50% при діабетичній поліневропатії NNT=5, при фіброміалгії NNT=11, при поліневропатії NNT=4);

- габапентин >1200 мг/добу (NNT=5,8 для помірного, NNT=6,8 для значного ефекту).

II. Другою лінією терапії є призначення опіоїдів, трамадолу або протиепілептичних препаратів (вальпроєва кислота.

III. Третя лінія терапії передбачає застосування комбінації анальгетиків – антагоніста NMDA-рецепторів

(декстрометорфан) разом із тизанідиним чи баклофеном.

IV. Четверта лінія терапії: застосування ін'єкційних засобів – ботулінічного токсину та зиконотиду як інтратекальної інфузії.

Професор навила дані щодо порівняння ефективності різних терапевтичних агентів із метою знеболення при **діабетичній невропатії**. Так, за параметром клінічної значимості препарати розподілялись таким чином (від найбільш до найменш ефективного): дулоксетин, прегабалін, габапентин, мапротилін, дезипрамін, ламотриджин та електротерапія.

У дослідженні було доведено, що дулоксетин у дозі 60 мг/добу виявляє знеболювальну активність уже на першому тижні терапії в пацієнтів із больовим синдромом та депресією (Lunn et al., 2014). Так, оцінка за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) знижувалася принаймні на 35% наприкінці сьомого дня терапії із застосуванням дулоксетину.

Оскільки невropатичний біль часто супроводжується депресивними та тривожними розладами, професор О.О. Хаустова зробила акцент на застосуванні дулоксетину — антидепресанту з протибольовою дією у таких пацієнтів. **Важливо відзначити, що дулоксетин (Дюксет®) також входить у протоколи і рекомендації з лікування больових синдромів як при діабетичній невropатії, так і при остеоартрозі.**

Закінчення на наст. стор.

Таблиця. Дозування дулоксетину залежно від показання			
Показання	Стартова доза	Цільова доза (незалежно від прийому їжі)	Максимальна доза
Великий депресивний розлад (Дюксет® 30-60 мг № 28)	60 мг/добу	Невідкладна терапія: 60 мг/добу (60 мг/добу одноразово або 30 мг двічі на добу) Підтримувальна доза: 60 мг/добу	120 мг/добу Терапевтичний ефект виявляється протягом 2 місяців
Генералізований тривожний розлад: • дорослі • особи похилого віку • діти та підлітки (7-17 років)	60 мг/добу 30 мг/добу 30 мг/добу	60 мг/добу 60 мг/добу 30-60 мг/добу	120 мг/добу Терапевтичний ефект лікування виявляється протягом 2-4 тижнів
Біль при діабетичній невropатії	60 мг/добу	60 мг/добу	60 мг/добу Терапевтичний ефект виявляється протягом 2 місяців
Фіброміалгія	30 мг/добу	60 мг/добу	60 мг/добу
Хронічний м'язово-скелетний біль	30 мг/добу	60 мг/добу	60 мг/добу
Лікування стресового нетримання сечі (СНС) від помірного до тяжкого ступеня у жінок (препарат дулоксетину Нексетин 20-40 мг № 28)	40 мг/добу (20 мг 2 рази на добу протягом 2 тижнів, перш ніж дозу буде збільшено)	80 мг/добу (40 мг 2 рази на добу, підвищення дози може знизити ризик нудоти і запаморочення)	80-120 мг/добу Терапевтичний ефект виявляється протягом 2 місяців

Дюксет

дулоксетин 30 та 60 мг

Ефективне лікування
депресії та болю*



Дюксет 30 мг
Дулоксетин
28 капсул
кишковорозчинних



Дюксет 60 мг
Дулоксетин
28 капсул
кишковорозчинних

30 – 60 мг 1–2 рази на добу*

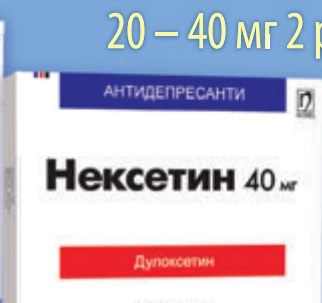
Нексетин

дулоксетин 20 та 40 мг

Лікування
стресового нетримання сечі
від помірного до важкого ступеня²



Нексетин 20 мг
Дулоксетин
28 капсул
кишковорозчинних твердих



Нексетин 40 мг
Дулоксетин
28 капсул
кишковорозчинних твердих

20 – 40 мг 2 рази на добу*

НОВИНКА

* Матися на увазі витяги інформації з інструкції для пацієнта по препараті Дюксет а в частині "Показання для застосування", лікування великого депресивного розладу та в частині "Фармакодинаміка": дулоксетин також чинить безпосередній дію. Коротка інструкція для медичного застосування препарату Дюксет: 1 капсула містить дулоксетину гідрохлориду еквівалентного дулоксетину 30 мг або 60 мг. Антидепресант, інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину, чинить безпосередній дію. При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Показання. Лікування великого депресивного розладу. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованого тривожного розладу. Розумовна по-чолова доза – 30 мг 1 раз на добу. Пацієнтам з недостатнім ефектом лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг на добу. Побічні реакції: запор, нудота і т. ін. РП1 №156710101 від 22.12.2016.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Нексетин. Склад: 1 капсула містить дулоксетину гідрохлориду еквівалентного дулоксетину 20 мг або 40 мг. Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A.XC1. Дулоксетин – це поєданий інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину, що, в свою чергу, підвищує стимуляцію стовбурного нерва в ділянці утерального сфінктера. Таким чином, застосування дулоксетину сприяє значенню тону сфинктера під час утримання сечі в основному м'язу, що супроводжується фантом навантаження. Показання. Лікування стресового нетримання сечі (СНС) від помірного до важкого ступеня у жінок. Препарат призначається дорослим. Згідно з даними досліджень, найкращий спостережливий таїлобний викид, як нудота, суєність і роти, атом, запор, МОЗ України UA1376710101 від 28.08.2017. UA1376710102 від 28.08.2017. Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Дюксет. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Нексетин. Інформація для фахівців з медицини та фармацевти, а також для поширення на семінарі і конференції з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтесь в представництво компанії Нобель в Україні: проспект Героїв Сталінград, 538, Київ, Україна, 04213. Тел.: +38 044 586 20 64, www.nobel.com.ua



Початок на попередній стор.

Професор Олена Олександрівна Хастова навела дані дозозалежності терапевтичних ефектів дулоксетину (Дюксет®) залежно від показань, дозування представлені в таблиці.

Після 2-4 тижнів лікування пацієнти повинні повторно пройти медичне обстеження для оцінки ефективності терапії.

Таким чином, на підставі наведених доказів можна стверджувати, що дулоксетин (Дюксет®) є антидепресантом із властивостями впливу на емоційний, когнітивний та поведінковий компоненти болю при хронічних вертеброгенних патологіях та проявах невропатії різного генезу. Окрім того, дулоксетин демонструє активність щодо зменшення тривоги, депресії та болю у пацієнтів із деменцією різної етіології та ступеня виразності (Дюксет® 30-60 мг № 28), нормалізує сфінктерну діяльність при стресовому нетриманні сечі (Нексетин 20-40 мг № 28).

Антидепресанти при деменції: допомога пацієнтам доступна вже сьогодні



Ганна Михайлівна Кожина, д. мед. н., професор, віце-президент Національної академії наук вищої освіти України, головний психотерапевт Департаменту охорони здоров'я

У жовтні 2019 року в Тернополі відбувся Науковий симпозиум з міжнародною участю «Профілактика і чинники ризику неврологічних, психічних та наркологічних розладів».

Доречним у такій клінічній ситуації є призначення дулоксетину (Дюксет®) — потужного інгібітора зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, який має менш виразну здатність інгібувати зворотне захоплення дофаміну. Його антидепресивна/болезаспокійлива дія пов'язана з потенціюванням серотонінергічної активності у ЦНС.

Харківської міської ради, завідувач кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету, наголосила, що деменція нині змінює життя величезної когорти людей, накладаючи непомірний тягар витрат на сім'ї та країни. Саме тому її лікування має стати одним із пріоритетних напрямів.

Згідно з сучасними протоколами лікування, інтервенції при деменції включають:

- нефармакологічні методи:
 - програми когнітивної стимуляції;
 - психоосвіту;
- фармакологічні методи:
 - інгібітори холінестерази (донепезил, галантамін, ривастигмін — за легкого ступеня хвороби Альцгеймера);
 - мемантин (Мексія 10 мг № 50);
 - церебролизин (за легкого ступеня судинної деменції);
- купірування некогнітивних симптомів:
 - психотерапія;
 - ароматерапія, музикотерапія, танцювальна терапія;
 - фармакотерапія (антидепресанти, антипсихотики, транквілізатори).

За словами професора, частота депресії при деменції становить щонайменше 30-50%, а за даними деяких авторів коливається від 5 до 85%, що відображає недостатність вивчення проблеми та діагностичні труднощі.

Доречним у такій клінічній ситуації є призначення дулоксетину (Дюксет®) — потужного інгібітора зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, який має менш виразну здатність інгібувати зворотне захоплення дофаміну. Його антидепресивна/болезаспокійлива дія пов'язана з потенціюванням серотонінергічної активності у ЦНС.

Спираючись на власний клінічний досвід, пані Ганна наголошує, що Дюксет® є препаратом вибору, з якого слід починати лікування депресії будь-якої тяжкості, супроводжуваної больовим синдромом. Подібне ставлення до лікарського засобу базується на його унікальних дозозалежних властивостях:

- дулоксетин (Дюксет®) по 30-60 мг/добу проявляє активність відносно симптомів депресії та тривоги (психічних, соматичних, вегетативних), а також чинить болезаспокійливий ефект, що є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у ЦНС; аналгетичний ефект препарату розвивається відносно швидко — вже на першому тижні застосування;
- дулоксетин (Дюксет®) призначають по 30-60 мг/добу незалежно від приймання їжі, максимальна добова доза — 120 мг/добу;

• дулоксетин у дозі 20-40 мг двічі на добу (Нексетин 20-40 мг № 28) забезпечує корекцію сфінктерних розладів при стресовому нетриманні сечі у жінок.

Механізм дії дулоксетину при лікуванні стресового нетримання сечі у жінок пов'язаний із підвищенням рівнів серотоніну і норадреналіну в периферичній ЦНС, що, своєю чергою, збільшує стимуляцію статевого нерва в ділянці уретрального сфінктера. Тому дулоксетин (Нексетин) підвищує тиск закриття уретри під час фази наповнення, при цьому нормальне випорожнення у фазі спорожнення не змінюється.

Таким чином, застосування дулоксетину сприяє зміцненню тону сечівника під час утримання сечі в сечовому міхурі, що супроводжується фізичним навантаженням. Єдиним дулоксетином на ринку України в дозуванні 20-40 мг,

що показаний для лікування стресового нетримання сечі від помірного до важкого ступеня у жінок, є препарат Нексетин. За останні роки з'явилися повідомлення про успішне лікування дулоксетином і чоловічої інконтиненції — неконтрольованого виділення сечі.

Висловлення позитивної думки щодо препарату дулоксетину Дюксет® компанії «Нобель Ілч» базувалося на результатах досліджень, проведених під керівництвом професора Г.М. Кожини. Так, починаючи з 1-го тижня його приймання, спостерігалось зменшення показників за шкалою Монтгомері — Асберга для оцінки депресії, шкалою оцінки інтенсивності болю та госпітальною шкалою тривоги й депресії (HADS). При плацебо-контрольованому випробуванні, в якому вивчали ефективність дулоксетину в дозі 60 мг/добу (n=113), було виявлене зниження показника болю в ділянках спини й плеча, головного болю та, меншою мірою, але достовірно, — ранкового болю.

Додатково слід наголосити на мінімальній виразності побічних явищ при застосуванні препарату Дюксет®, оскільки дулоксетин є безпечнішим від багатьох антидепресантів:

1. Не викликає підйому артеріального тиску, підвищення ваги, подовження інтервалу QT.
2. Не потребує складного титрування дози.
3. Не викликає синдрому відміни і виразного пригнічення лібідіо.
4. Має високий профіль переносимості, не проявляє гепатотоксичності.

Підготувала **Маргарита Марчук**

34

14-16 квітня 2020 року

МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

Конгрес вноситься до «Ресурсу з'їздів, конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

Виставковий центр ACCO International

м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б станція метро «Шулявська»

Організатори

23-25 вересня 2020 року

XIII МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА LABComplex

АНАЛІТИКА ЛАБОРАТОРІЯ БІОТЕХНОЛОГІЙ HI-TECH

+380 (44) 206-10-15
+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99

lab@lmt.kiev.ua
labcomplex@lmt.kiev.ua
info@labcomplex.com

WWW.LABCOMPLEX.COM

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХІ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ — ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

ІХ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

Конгрес вноситься до «Ресурсу з'їздів, конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки: Комітет ВР України з питань охорони здоров'я, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації

Організатори: LMT, EF

Генеральний партнер: Canon

19-21 травня 2020 року

Виставковий центр ACCO International

Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б ст. метро «Шулявська»

ВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВІНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

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

Оновлені настанови Європейської академії неврології щодо невралгії трійчастого нерва

Пацієнти з невралгією трійчастого нерва потребують ведення лікарями різних спеціальностей, що зумовлює важливість створення всебічних рекомендацій щодо терапії даної патології. До вашої уваги представлено огляд клінічних настанов Європейської академії неврології (EAN) стосовно терапевтичної тактики при невралгії трійчастого нерва, що опубліковані у Journal of Neurology (2019; 26: 831-849).

Невралгія трійчастого нерва, або тригемінальна невралгія (ТН) — надзвичайно болісний стан, який важко діагностувати та лікувати. В Європі пацієнтів із ТН курують клініцисти багатьох різних спеціальностей, зокрема лікарі загальної практики, анестезіологи, стоматологи, неврологи та нейрохірурги, що рідко доступні у вузькоспеціалізованих центрах. Для них вичерпні рекомендації щодо ведення пацієнтів із ТН є важливим елементом допомоги.

Сучасна класифікація ТН оснований на трьох етіологічних категоріях:

- ідіопатична — немає нейроваскулярного контакту (НВК) або наявний НВК без морфологічних змін корінця трійчастого нерва;
 - класична — НВК спричинив морфологічні зміни корінця нерва;
 - вторинна — ураження внаслідок основного неврологічного захворювання, наприклад пухлини мозочка або розсіяного склерозу.
- Також виділяють два фенотипи: суто пароксизмальну ТН (біль пароксизмального характеру) та ТН із хронічним больовим синдромом.

Методи створення настанов

ЕАН визначила експертну колегію, до якої увійшли 14 спеціалістів з неврології, оцінювання інтенсивності болю, нейрохірургії, візуалізації та стоматології, а також представник пацієнтів. Було призначено десять робочих груп, кожна з яких складалася з 4-5 членів і відповідала за опрацювання одного клінічного запитання.

Опубліковані документи ідентифікували за допомогою баз даних PubMed, MEDLINE, Embase та Кокранівської бібліотеки. Пошук був обмежений англійськими матеріалами та даними, оприлюдненими з 2006 р.

Діагностика

На яких клінічних особливостях має ґрунтуватися діагноз вторинної ТН?

На підставі доказів низької якості виявлено, що жодні клінічні ознаки не є високочутливими для встановлення діагнозу вторинної ТН. Пацієнти із вторинною ТН зазвичай молодшого віку та ймовірно страждають на тригемінальний сенсорний дефіцит і двобічний біль. Однак відсутність цих ознак не виключає вторинної ТН, тому магнітно-резонансну томографію (МРТ) рекомендовано застосовувати як частину ранньої діагностики для осіб із ТН.

На основі яких досліджень має ґрунтуватися діагноз первинної ТН? Які методи дозволяють диференціювати первинну ТН від інших станів, асоційованих із невропатичним лицевим болем?

МРТ — метод вибору для діагностики вторинної ТН. Якщо МРТ протипоказана або недоступна, електрофізіологічне обстеження трійчастого нерва може допомогти диференціювати первинну ТН від вторинної, для якої характерні аномальні показники тригемінальних викликаних потенціалів. Однак цей параметр не є достатньо специфічним, тож спеціалісти не рекомендують використовувати електрофізіологічний метод для диференціювання. Для виявлення ураження трійчастого нерва у пацієнтів із різними станами, що асоційовані з невропатичним лицевим болем, також необхідно провести електрофізіологічне обстеження та дослідження викликаних потенціалів.

Яку роль відіграє нейроваскулярний контакт у патогенезі первинної ТН?

Оскільки НВК без морфологічних змін є частою варіацією нормальної нейроанатомії, його не слід застосовувати як діагностичний параметр для підтвердження або виключення ТН. У нещодавньому проспективному дослідженні було продемонстровано, що хворі на класичну ТН мають більше шансів на успішний результат після мікроваскулярної декомпресії, ніж ідіопатичну. Однак у значної частини осіб з ідіопатичною ТН також було продемонстровано полегшення болю після мікроваскулярної декомпресії. Тож, імовірно, НВК без морфологічних змін відіграє певну роль у деяких пацієнтів з «ідіопатичною» ТН, яка насправді не є ідіопатичною. За ідіопатичної та меншою мірою за класичної ТН важливе значення, очевидно, мають інші невідомі нині етіологічні чинники.

На основі доказів високої якості з'ясовано, що ідіопатична ТН помірно асоційована із НВК без морфологічних змін, а також те, що класична ТН тісно корелює з НВК із морфологічними змінами. Тому виявлення НВК не слід використовувати для підтвердження діагнозу ТН. Це радше може допомогти вирішити, чи необхідно (і коли саме) призначити пацієнтові мікроваскулярну декомпресію.

Який варіант візуалізації слід провести для демонстрації НВК при ТН та виключення інших причин патології?

Стандартна МРТ може бути використана для виключення внутрішньочерепної патології, такої як розсіяний склероз та новоутворення, але її недостатньо для встановлення або виключення контакту судин і нервів. Методи, що дають можливість отримувати Т2-зв'язані зображення 3D із високою просторовою точністю (DRIVE, CISS, FIESTA), дозволяють досягти чіткого контрасту між ліквором (гіперсигнал) та нервово-судинними структурами (гіпосигнал) (Leal et al., 2011). 3-поміж обмежень цих процедур — неможливість диференціювати не тільки артерії, вени та судини, нерви, але й паренхіму мозку. Часопролітна магнітно-резонансна ангіографія (3D TOF-MRA) забезпечує чітку візуалізацію артерій (гіперсигнал) на контрасті зі спинномозковою рідиною (гіпосигнал). Нерви при цьому помітні, але їх важко розрізнити, оскільки сигнал проміжний. Вени зазвичай невидимі через низьку швидкість кровотоку. Метод візуалізації з використанням інфузії гадолінію (3D T1-Gad) робить видимими нерви (проміжний сигнал відносно спинномозкової рідини) та артерії, вени (гіперсигнал) (Leal et al., 2011). Слід описувати, чи викликає контакт із судиною морфологічні зміни нерва. Рекомендовано, щоб радіолог не був інформований щодо наявності/відсутності болю для уникнення упередженості в оцінюванні НВК.

На підставі доказів низької якості автори рекомендацій дійшли висновку, що МРТ слід проводити всім пацієнтам, щоб виключити вторинні причини виникнення ТН. Поєднання трьох методик із високою просторовою точністю — Т2-зв'язаної візуалізації 3D, 3D TOF-MRA та 3D T1-Gad — допомагає виявити можливий НВК. Потрібно також описувати, чи викликає контакт із судиною морфологічні зміни нерва, а радіолог не має бути інформованим щодо наявності/відсутності болю.

Фармакологічна терапія

Які втручання є ефективними при екстреній терапії гострого больового синдрому в пацієнтів із первинною ТН?

При загостреннях може знадобитися стаціонарне лікування для титрування дозувань протиепілептичних препаратів та проведення регідратації. Екстрене полегшення болю має вирішальне значення для надання нагоди коригувати дозу пероральних засобів та контролювати біль з огляду на вірогідне нейрохірургічне втручання.

У рандомізованому контрольованому дослідженні одноразове внутрішньовенне введення лідокаїну (5 мг/кг протягом 60 хвилин) сприяло зниженню інтенсивності болю порівняно із плацебо впродовж перших 24 годин після введення. Найпоширенішим побічним ефектом була сонливість (Stavropoulou et al., 2014). У трьох повідомленнях описано клінічні випадки загальної п'яти пацієнтів із загостренням ТН, які реагували на внутрішньовенну інфузію фенітоїну або фосфенітоїну, полегшення болю тривало два дні (Tate et al., 2011; Cheshire, 2001; Vargas, Thomas, 2015). Жодних публікацій, що підтвердили б ефективність використання опіоїдів при загостреннях ТН, не виявлено.

З огляду на дуже низьку якість доказів, сформовано слабку рекомендацію щодо застосування внутрішньовенного фенітоїну, фосфенітоїну та лідокаїну при гострому тригемінальному болю.

Які препарати ефективні для зменшення больового синдрому в довгостроковій перспективі в осіб із первинною ТН?

Карбамазепін (200-1200 мг/добу) вважається золотим стандартом для початкової медикаментозної терапії ТН. Показано, що препарат полегшує біль порівняно із плацебо, але спричиняє побічні ефекти, як-то сонливість, запаморочення, висип, ураження печінки та атаксія, а також вступає у численні взаємодії з ліками. Експертна думка консенсусу свідчить, що у 50% випадків карбамазепін призводить до відмови від терапії протягом тривалого (5-10 років) контролю над болем (Rasmussen, Riishede, 1970; Taylor et al., 1981). Відповідно до даних помірної якості, карбамазепін лишається найкращою стандартною фармакотерапією при ТН (сильна рекомендація).

Оскарбазепін (300-1800 мг/добу) вважається ефективним у лікуванні ТН. Клінічний досвід свідчить, що ефект і побічні реакції пацієнта при терапії карбамазепіном та оскарбазепіном можуть відрізнятися. Знайдено повідомлення, що препарати здатні викликати перехресну алергію (Besi et al., 2015). Якість доказів дуже низька, але на основі безсумнівного клінічного досвіду рекомендовано використовувати оскарбазепін для тривалого лікування ТН (сильна рекомендація).

Ламотриджин, імовірно, пов'язаний із меншою кількістю побічних ефектів, ніж карбамазепін та оскарбазепін. На підставі доказів низької якості зроблено висновок, що ламотриджин можна

застосовувати пацієнтам, які не переносять карбамазепін та оскарбазепін, або призначати додатково до карбамазепіну чи оскарбазепіну, коли вони є менш ефективними (слабка рекомендація). Дозу ламотриджину необхідно збільшувати повільно, щоб уникнути висипу, тому він не підходить для екстреної терапії ТН.

Габапентин має меншу ефективність, але кращий профіль безпеки у плані побічних явищ, ніж карбамазепін та оскарбазепін. Відповідно до доказів низької якості, габапентин можна застосовувати пацієнтам із непереносимістю карбамазепіну та оскарбазепіну (або додатково до карбамазепіну чи оскарбазепіну, коли останні є менш ефективними) (слабка рекомендація).

Ботулінічний токсин типу А на підставі доказів дуже низької якості рекомендований як додатковий засіб для лікування ТН курсами помірної тривалості (слабка рекомендація).

Інші препарати: клінічний досвід свідчить, що прегабалін, баклофен і фенітоїн можуть бути ефективними при ТН. Додавання ін'єкцій ропівакаїну до терапії карбамазепіном або габапентином також чинить позитивний вплив.

Хірургічне лікування

Скільки препаратів слід використовувати для терапії первинної ТН перед прийняттям рішення про хірургічне втручання?

Дослідження показали, що пацієнти з рефрактерною до медикаментозної терапії ТН, можливо, віддадуть перевагу ранньому хірургічному втручанню (Zakrzewska et al., 2002, 2005, 2017). Згідно з даними дуже низької якості (думка експертів), перш ніж запропонувати операцію із приводу ТН, рекомендовано застосовувати консервативну терапію в адекватних дозах та регулярний контроль. Наявні дані вказують на те, що не всі пацієнти потребують хірургічного втручання. Проте деякі хворі можуть бути направлені на операцію занадто пізно. Немає жодних даних про те, скільки препаратів слід використовувати, перш ніж прийняти рішення щодо необхідності хірургічного втручання.

Яка хірургічна методика забезпечує найдовший період ремісії та характеризується найменшим ризиком ускладнень?

На підставі доказів низької якості, але значного клінічного досвіду, рекомендовано віддавати перевагу мікроваскулярній декомпресії перед застосуванням технології гамма-ножа у пацієнтів із класичною та ідіопатичною ТН, які бажають та можуть перенести операцію на задній черепний ямці. За доказами низької якості, сформовано слабку рекомендацію про те, що слід застосовувати мікроваскулярну декомпресію порівняно з аблятивними методами: радіочастотною термокоагуляцією, балонною мікрокомпресією, внутрішнім невротомом, гліцериновою різотомією. Не можна рекомендувати ту чи іншу процедуру, якщо МРТ-сканування не виявляє значної компресії нерва (ідіопатична ТН). Доцільно віддати перевагу аблятивному лікуванню, якщо МРТ не підтверджує наявності НВК.

Менеджмент осіб із вторинною ТН, нефармакологічне та нехірургічне лікування ТН

Чи слід пропонувати пацієнтам із вторинною ТН ті самі фармакологічні та хірургічні методи лікування, що і з первинною ТН?

З огляду на дані дуже низької якості, фармакотерапія пацієнтів із вторинною ТН має бути подібною до лікування тих, що мають первинну ТН, та включати ламотриджин, карбамазепін, мізопрофол, габапентин, топірамат, ботулінічний токсин типу А. Як можливе хірургічне втручання слід розглянути процедури на гассеровому вузлі (блокади, черешкірна радіочастотна селективна різотомія), радіочастотну термокоагуляцію (за ТН після стоматологічного втручання) та мікроваскулярну декомпресію. Також повідомляється про ефективність електричної черешкірної стимуляції у пацієнтів із первинною та вторинною ТН (Yameen et al., 2011).

Яку іншу немедикаментозну та нехірургічну підтримку можна надавати пацієнтам із первинною ТН?

Відповідно до доказів дуже низької якості, хворим рекомендовано надавати психологічну (когнітивно-поведінкова терапія) та медичну підтримку, зокрема, направляти до груп підтримки.

Висновки

Отже, порівняно з попередніми протоколами, до настанов внесені важливі зміни щодо діагностики та застосування візуалізаційних методів. Рекомендації заохочують лікарів до детального пошуку етіології ТН, кваліфікованого та обґрунтованого ведення пацієнтів із застосуванням консервативного й хірургічного лікування.

Підготувала **Маргарита Марчук**



БІОВЕН

ПОРЯТУНОК ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення 10% IV покоління

- Перша лінія при синдромі Гієна-Барре, хронічній запальній нейропатії (що демієлізує), мультифокальній моторній нейропатії^{1,2} (рівень доказовості IA)^{1,2}

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату **БІОВЕН**® Р. п. UA/14526/01/02 Наказ МОЗ України № 610 від 21.06.2016³. Лікарська форма. Розчин для інфузій. **Діюча речовина.** Human normal immunoglobulin for intravenous administration. 1 мл препарату містить імунологічно активної білкової фракції імуноглобуліну G — 0,1 г. **Фармакотерапевтична група.** Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. **Форма випуску.** По 10, 25, 50 або 100 мл у пляшці або флаконі. **Показання.** Препарат застосовувати для замісної імунотерапії у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних із ними захворювань, а також для лікування та профілактики захворювань, спричинених бактеріальною та вірусною інфекціями. Препарат застосовувати дорослим пацієнтам. Застосовувати при лікуванні: синдромів первинного імунодефіциту, вторинного синдрому дефіциту антитіл, аутоімунних захворювань, трансплантації кісткового мозку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** При використанні можливі побічні ефекти. **Має застереження до застосування.** **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 °С. Не заморозувати. За умов зберігання при температурі не вище 25 °С термін придатності — 6 місяців. Після закінчення цього терміну препарат не можна поміщати в холодильник, його необхідно утилізувати. **Термін придатності.** 2 роки. Термін придатності за умов зберігання при температурі не вище 25 °С — 6 місяців. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна. **Адреса.** Юридична адреса: Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.

Література

1. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use, Second Edition Update, NHS, Scotland, 2012
2. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological disease*, I. Elovaaara, S. Apostolski, European Journal of Neurology, 2008
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БІОВЕН®

Про випадок побічної реакції або відсутності ефективності в результаті прийому лікарських засобів, виробництва компанії БІОФАРМА, ви можете повідомити:

1. Онлайн форма: <http://www.biofarma.ua/karta-soobshchenie-dlya-meditsinskikh-spetsialistov.html>
2. По телефону цілодобової "гарячої лінії" фармаконагляду: +38 (044) 390-36-84

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
03680, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк», буд. 2, поверх 4
Тел.: +38 (044) 277-36-10, факс: +38 (044) 275-80-24
www.biofarma.ua

 biopharma

Місце імуноглобулінів у лікуванні осіб з аутоімунними та вірусними захворюваннями за наявності неврологічного дефіциту

До вашої уваги представлено огляд доповідей, озвучених під час міжнародної конференції «Успіхи неврології», що відбулася 11-13 квітня 2019 року в Києві. У них висвітлено аспекти застосування імуноглобулінів для внутрішньовенного введення при лікуванні аутоімунних та вірусних захворювань.

Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (ВВІГ) спочатку були запропоновані для лікування первинних імунодефіцитів. Проте завдяки численним ефектам сферу їхнього застосування було поширено на терапію аутоімунних хвороб, вторинного синдрому дефіциту антитіл тощо (Perez et al., 2016). У неврологічній практиці препарати ВВІГ добре зарекомендували себе в лікуванні міастенії та міастенічного синдрому Ламберта — Ітона, демієлінізуючих захворювань, аутоімунних невропатій (Pyne et al., 2002; Оржешковський, 2011; Novaretti, Dinardo, 2011; Мальцев, Євтушенко, 2017). Їхнє застосування у складі комбінованої терапії сприяє тривалій клінічній ремісії та елімінації патогенних аутоантитіл (Ahmed, Kaveri, 2018).



Складні питання діагностики та лікування міастенії розглянула завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, д. мед. н., професор **Вікторія Анатоліївна Гріб**. Спікер нагадала присутнім, що міастенія гравіс (МГ) — аутоімунне захворювання, яке клінічно проявляється у вигляді слабкості та патологічної м'язової стомлюваності, зумовлених утворенням аутоантитіл та різноманітних антигенних мішеней периферичного нейром'язового апарату. Сьогодні, коли настанова 00795 «Міастенія та міастенічний синдром» перебуває у процесі перевірки та редагування, актуальності набувають такі питання: чи потрібно призначати патогенетичне лікування при першому класі захворювання, а також чи існує кореляція між патогенетичною і симптоматичною терапією та видами й кількістю специфічних аутоантитіл?

Як відомо, міастенія представлена двома головними формами, як-то очна (близько 15% випадків), що обмежується слабкістю м'язів ока, та генералізована, при якій симптоми є зазвичай виразнішими у проксимальних м'язах плечей та тазу. Очна форма є ізольованою — екстраокулярні м'язи більш уразливі при міастенії. Як ізольоване ураження окопорушувальних м'язів, так і первинне їхнє залучення при генералізованій формі міастенії пояснюються меншими виразністю складок постсинаптичних мембран, кількістю антитіл до ацетилхолінових рецепторів і моторних одиниць, а також низькою експресією регуляторних факторів комплементу, що зумовлює високу ймовірність аутоагресії.

Діагностика міастенії має ґрунтуватися на клінічне значення сили м'язів під час міостимуляції та передбачає проведення тесту з інгібітором холінестерази короткої дії едрофонієм (Enlpon-тест за торговою назвою препарату), виявлення ацетилхолінових рецепторів у сироватці та, за потреби, антитіл до м'язово-специфічної тирозинкінази (анти-MuSK), нейрофізіологічні тести (міастенічна, або електронейроміографія [ЕНМГ] одиночного м'язового волокна, включає голкову та стимуляційну ЕНМГ), а також комп'ютерну (КТ) та/або магнітно-резонансну томографію (МРТ) органів середостіння.

Декремент-тест — метод стимуляційної нейрографії, який передбачає використання супрамаксимальної непрямой низькочастотної ритмічної стимуляції м'язів і дозволяє за величиною параметрів повторних м'язових (М-)відповідей судити про стан пре- і постсинаптичних механізмів нервово-м'язової передачі. Показаннями для дослідження є підозра на захворювання, зумовлене порушенням нервово-м'язової передачі імпульсу (міастенія, синдром Ламберта — Ітона, ботулізм тощо), а також диференційна діагностика у складних випадках.

При ритмічній стимуляції наявність декременту є приводом запідозрити порушення нервово-м'язової передачі (чутливість методу — 45-80%). Зокрема, легкий декремент можна спостерігати при тяжких гострих міопатіях або міотонічних дистрофіях, тоді як сумнівний — при підозрі на очну форму міастенії.

Своєю чергою методика ЕМГ окремого м'язового волокна (SFEMG) реєструє так званий джиттер — часовий інтервал між двома потенціалами, який виникає внаслідок неоднакової затримки у двох нервово-м'язових з'єднаннях в окремих м'язових волокнах, що належать одній і тій самій моторній одиниці. Крім того, ця методика дозволяє кількісно аналізувати функцію окремих нервово-м'язових синапсів. Це найчутливіший тест (90-99%), який не є специфічним та дозволяє оцінювати у часі два м'язових волокна, що інервуються одним аксоном.

Лікування міастенії передбачає симптоматичну терапію антихолінестеразними засобами, ефедріном, теофіламіном, а також препаратами калію. Водночас передозування антихолінестеразними засобами може спровокувати холінергічний криз, який важко відрізнити від міастенічного. Симптоми передозування:

діарея, посіпання й судороги м'язів, гіперсаливація та м'язова слабкість, які посилюються після приймання препарату. При генералізованій міастенії показана тимектомія.

Перед призначенням імуносупресивних засобів слід виключити наявність вогнищ інфекції. Призначають кортикостероїди (КС) перорально або внутрішньовенно у формі пульс-терапії. Ефективність азатиоприну відзначається лише через шість місяців після початку лікування. Також при міастенії використовують плазмаферез (передусім під час міастенічного кризу) та внутрішньовенний імуноглобулін (як альтернативу).

Професор В.А. Гріб нагадала, що 2016 р. було прийнято міжнародні консенсусні рекомендації щодо ведення пацієнтів із міастенією, які були розроблені для: симптоматичного та імуносупресивного лікування; використання нормально-го імуноглобуліну людини (ІУ Іг) та плазми; контролю міастенічного кризу, який настає, та наявного; застосування тимектомії; ведення осіб з ювенільною міастенією, а також такою, що пов'язана з антитілами до м'язово-специфічної тирозинкінази, та міастенією під час вагітності (Sanders et al., 2016). Зокрема, симптоматична та імуносупресивна терапія міастенії передбачає призначення піридогестину (в більшості пацієнтів), дозу якого слід коригувати за потреби. Можливість відміни препарату може бути ознакою того, що хворий відповідає цілям лікування. Терапію КС (метилпреднізолон) або цитостатиками (імуносупресорами [ІС]) слід використовувати у всіх пацієнтів, які не досягли мети лікування після адекватної корекції піридогестину.

ІС застосовують як монотерапію, якщо КС протипоказані чи хворі відмовляються від них. Своєю чергою ІС доцільно додавати до КС у випадках, коли є виразні побічні ефекти стероїдів, спостерігається недостатній ефект від КС, а також коли дозу останніх не можна зменшити через рецидив симптомів. Доповідачка зазначила, що ІС, які можна використовувати при міастенії, включають азатиоприн, циклоспорин, мофетилу мікофенолат, метотрексат, такролімус. При виборі цих агентів слід враховувати такі фактори:

- існування широкого розмаїття ІС за наявності недостатньої кількості вказівок щодо їхнього вибору;
- рекомендації експертного консенсусу стосовно приймання азатиоприну як препарату першої лінії при міастенії;
- наявність доказів на користь циклоспорину за одночасного розвитку серйозних побічних ефектів, що обмежують його використання;
- незважаючи на наявні дані досліджень щодо невідповідності застосування мікофенолату та такролімусу, вони поодинокі або разом включені у декілька національних рекомендацій із лікування міастенії.

Лекторка зауважила, що рефрактерна міастенія пов'язана з обмеженням функціонування (на тлі стероїдотерапії та застосування принаймні двох інших ІС у адекватних дозах) внаслідок тяжкого перебігу міастенії або побічної дії лікарських засобів. При рефрактерній міастенії доцільне використання імуномодуляторної терапії — ВВІГ (нейтралізація аутоантитіл, активованого комплементу, модуляція прозапальних цитокінів шляхом введення поліклональних імуноглобулінів) або плазмаферезу (видалення антитіл) один раз на три місяці, циклофосфаміду, ритуксимабу (обмежена кількість даних на користь ефективності).

Вибір методу імуномодуляторної терапії залежить від особливостей стану пацієнта. Наприклад, плазмаферез не можна використовувати у пацієнтів із сепсисом та гіпопротеїнемією. Своєю чергою ВВІГ не застосовують при нирковій недостатності, гіперкоагуляції, тоді як плазмаферез дієвіший при міастенії гравіс, позитивній за антитілами до м'язово-специфічної тирозинкінази MuSK-MG.

Тривало ВВІГ застосовують при тяжкому перебігу, відсутності ефекту від стероїдів та/або імуносупресивних препаратів навіть у максимальних дозах, а також за рефрактерної міастенії або в пацієнтів, яким протипоказані ІС.

Вікторія Анатоліївна зазначила, що ускладненнями міастенії є міастенічний (у 8-11%) та холінергічний криз (у 89-92%). Тактика ведення пацієнтів передбачає штучну вентиляцію легень, відміну інгібіторів ацетилхолінестерази, застосування імуноглобуліну людського простого (ІГЛП), плазмаферезу, гормонотерапії.

За даними Кокранівської бібліотеки, порівняльна оцінка ефективності використання плазмаферезу та ІГЛП при міастенії продемонструвала, що у разі лікування загострень міастенії ефективність ІГЛП та плазмаферезу є подібною, тоді як з позиції побічних ефектів ІГЛП має безсумнівні переваги (клас доказовості І) (Skeie, 2010).

Механізм дії ІГЛП полягає у гальмуванні продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкін 1, фактор некрозу пухлин α, γ-інтерферон), супресії диференціювання В-клітин і синтезі

власних аутоантитіл, пригнічення активності комплементу (інгібування комплемент-опосередкованого пошкодження м'ясу), елімінації бактеріальних агентів та їхніх метаболітів.

Короткострокова терапія передбачає плазмаферез (40-50 мл плазми на 1 кг маси тіла), ІГЛП (0,4 г/кг/добу, мінімальна доза — 0,2) — Біовен Моно (5% 50 мл [2,5 мг] та 25 мл) або Біовен (10% 50 мл [5 мг] та 25 мл) упродовж 3-7 діб.

Препарат імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення Біовен є нативним імуноглобуліном G, що зберігає всі біологічні властивості: активацію комплементу, ефекторну та опсон-фагоцитарну функції (1 мл препарату містить 0,1 г імунологічно активної білкової фракції імуноглобуліну G). Біовен застосовують для замісної імунотерапії у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів та пов'язаних із ними захворювань, а також для лікування і профілактики захворювань, спричинених бактеріальною і вірусною інфекцією.

Професор В.А. Гріб підкреслила, що правильна діагностика та ефективне лікування мають позитивно впливати на клінічний перебіг хвороби та комплаєнс, а також підтвердила це прикладами клінічних випадків.

Клінічний випадок 1

Хвора В., 46 років. Скарги: двоїння в очах, опущення повік (наростає впродовж дня).

Анамнез: подібний епізод був дев'ять років тому, пацієнтка лікувалася амбулаторно (документація відсутня), стан поліпшився.

Обстеження: ЕНМГ (декремент до 15%), ацетилхоліновий рецептор (АХР) — 12 нмоль/л при нормі 0,5, прозерина проба (++++), КТ середостіння — норма.

Лікування: калімін, кальдіум, ІГЛП (Біовен). Стан поліпшився (++++).

Діагноз: міастенія, серопозитивна форма, клас І за класифікацією Американського фонду міастенії (MGFA) (очна форма).

Для превентивного лікування доцільним є застосування препарату Біовен.

Клінічний випадок 2

Хворий В., 29 років. Станом на 01.2019: скарги — двоїння в очах, іноді порушення мови, загальна слабкість (наростає впродовж дня).

Анамнез: хворіє три роки, лікувався із приводу нейроциркуляторної дистонії у терапевта. Стан поліпшувався/погіршувався.

Обстеження: ЕНМГ (декремент до 23%), АХР — 67 нмоль/л, прозерина проба (++++), КТ середостіння — норма, вміст загального білка — 57,7 г/л.

Лікування: калімін, кальдіум, Біовен, метилпреднізолон у дозі 32 мг через день, гастропротектори. Стан поліпшився (++)

Діагноз: міастенія, серопозитивна форма, клас III-A за MGFA (помірна м'язова слабкість, окрім очних м'язів, домінує слабкість кінцівок).

Станом на 04.2019: скарги — порушення ковтання, жування, двоїння в очах (набагато гірше в день «без гормонів»). Виникли 10 днів тому після фізичного та психічного навантаження.

Обстеження: АХР — 10 нмоль/л, вміст загального білка — 60,7 г/л.

Діагноз: міастенія, клас III-B за MGFA (домінує слабкість орофарингеальної та/або дихальної мускулатури, у кінцівках).

Лікування: калімін, метилпреднізолон у дозі 16 мг/добу, Біовен. Від азатиоприну хворий відмовився категорично, посилався на знайдену в Інтернеті інформацію про препарат («гуглив/дізнався»). Стан: (+++).

Клінічний випадок 3

Пацієнт В., 69 років, хворіє шість років.

Діагноз: міастенія, серопозитивна форма, клас II-Y за MGFA (від легкої до виразної м'язової слабкості, крім очних м'язів, із необхідністю інтубації). Медикаментозна де-/субкомпенсація.

Загострення: після гострої респіраторної вірусної інфекції або інших інфекційних захворювань. Визначення АХР не проводили.

Лікування: калімін, метилпреднізолон (нерегулярно). Призначено: азатиоприн, періодично ІГЛП. Частота загострень зменшилася утрічі (останнє — сім місяців тому).

На даний час: міастенія, клас II-A за MGFA (легка м'язова слабкість, домінує слабкість мускулатури кінцівок та/або аксіальної мускулатури; може супроводжуватися менш виразною слабкістю орофарингеальної мускулатури); медикаментозна субкомпенсація.

Підсумовуючи доповідь, Вікторія Анатоліївна зазначила, що міжнародний експертний консенсус не виявив прямої кореляції між титром АХР та виразністю м'язової слабкості при міастенії (Sanders et al., 2016).

Початок на попередній стор.



Завідувач відділення неврології № 1 Дніпровської обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечникова, лікар-невролог **Вадим Іванович Пашковський** охарактеризував клініко-діагностичні критерії таких аутоімунних захворювань, як енцефалопатія Хашимото, аутоімунний лімбічний енцефаліт та паранеопластична дегенерація мозочка. Також доповідач розглянув тактику лікування, навівши декілька клінічних випадків.

Клінічний випадок 1

Хвора Н., 30 років. Клінічні прояви: підгострий початок, прогресуючі когнітивні порушення, повільність процесів мислення, міоклонічні посипування м'язів, психози, насильницькі рухи, тремор, епілептичні напади, атаксія (без ністагму), на ЕЕГ — повільнохвильова активність, МРТ у 40% без змін, підвищені титри антитіл до тиреопероксидази.

Діагноз: енцефалопатія Хашимото — аутоімунне захворювання, асоційоване з тиреоїдитом Хашимото, має позитивний ефект від застосування імуномодельовальних препаратів.

Лектор зазначив, що у світі використовують біомаркер енцефалопатії Хашимото — антитіла до NH2-термінальної α -енолази, однак у нашій країні цей метод не застосовують.

Лікування: глюкокортикостероїди, ВВІГ у адекватній дозі — Біовен.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Ф., 34 роки, іноземець. Скарги: диспепсичні розлади, слабкість, субфебрильна лихоманка останні сім діб, симптомам передувало захворювання дітей на гостру респіраторну хворобу.

Обстеження: клінічні, біохімічні, вірусологічні дослідження патології не виявили. Гепатомегалія (жировий гепатоз). Зміна поведінки (порушення сприйняття критики, пам'яті розлади сну).

Неврологічний огляд: вогнищевої неврологічної патології не виявлено. Відзначено помірний когнітивний дефіцит: 19 балів за короткою шкалою оцінки ментального статусу (MMSE).

Попередній діагноз: аутоімунний лімбічний енцефаліт.

У динаміці в пацієнта наростали когнітивні розлади до ступеня виразних, з'явилася фебрильна лихоманка (до 40 °C), яка короткочасно реагувала на нестероїдні протизапальні засоби. Прокальцитонін у нормі, лейкоцитозу немає.

Специфічні дослідження ліквору (полімеразна ланцюгова реакція, специфічні імуноглобуліни, аналіз антиядерного фактора,

визначення антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл) — результат негативний. У динаміці: панцитопенія (анемія, еритропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія). Реакція імунофлуоресценції з антитілами до рецепторів ГАМК: кров 1:150, ліквор 1:6000.

Лікування: метилпреднізолон 1,0 г № 5, Біовен у стандартній дозі, з наступною пролонгацією терапії пероральним метилпреднізолоном із розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла.

У динаміці на 2-гу добу нормалізувалася температура тіла, на 5-ту — поліпшилися показники крові. Когнітивний дефіцит без істотних змін. Із 12-ї доби на тлі підтримувальної терапії метилпреднізолоном — субфебрильна лихоманка, з 3-го тижня — фебрильна без суттєвого погіршення показників крові.

Лікування: ІС (циклофосамід у дозі 150 мг/добу). Стан поліпшився (нормалізувалася температура тіла, стабілізувалися показники крові, почав повільно регресувати неврологічний дефіцит).

Ультразвукова доплерографія в дуплексному режимі парних судин нижніх кінцівок: тромбоз зовнішньої підшкірної вени з ознаками флотуючого тромбу.

Лікування: збільшено дозу низькомолекулярного гепарину, додано антибіотики широкого спектра дії, анальгетики.

За 21 день відбулися стабілізація тромбу, регрес змін на КТ, купірування болю, нормалізація температури тіла.

Діагноз: аутоімунний лімбічний енцефаліт, асоційований із продукцією антитіл до ГАМК-рецепторів.

Клінічний випадок 3

Хвора З., 54 роки. Скарги: порушення мови, ходи, координації рухів, що наростають протягом останніх двох років.

Анамнез: до надходження до клініки стан трактувався як дисциркуляторна енцефалопатія. Проводили диференційну діагностику із пізньою формою мозочкової дегенерації. Секторальна резекція молочної залози із приводу аденокарциноми (2011 р.)

Неврологічний огляд: скандована мова, груба мозочкова атаксія. Пацієнтка майже не пересувається самостійно. Ознак ураження інших відділів нервової системи не виявлено.

Імунологічні тести сироватки крові: підвищені титри антинуклеарних антитіл класу J₀ (проти цитоплазми клітин Пуркін'є).

Попередній діагноз: паранеопластична дегенерація мозочка — аутоімунне захворювання з переважним ураженням клітин Пуркін'є та, можливо, інших клітин мозочка, клінічні критерії — швидко прогресуюча мозочкова атаксія (6-18 місяців), дизартрія, дисфагія, когнітивні порушення, емоційна лабільність.

Діагноз: аутоімунна мозочкова дегенерація, асоційована із продукцією антитіл класу J₀.

Лікування: цитостатики, глюкокортикостероїди, ВВІГ, плазмаферез.



Старший науковий співробітник відділу інтенсивної терапії та детоксикації Інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України (м. Київ), к. мед. н. **Олена Леонідівна Панасюк** розглянула питання діагностики й терапії вірусних менінгоенцефалітів. Так, діагноз «нейроінфекція» переважно встановлюють без адекватного обстеження.

Зокрема, дослідження ліквору первинно та у динаміці проводиться менш ніж у 50% пацієнтів. Етіотропну терапію здебільшого призначають без уточнення етіології хвороби, надалі — без клінічного, лабораторного та інструментального контролю її ефективності. Відсутність стійкої санації ліквору (навіть цитозу <50 кл/мкл), особливо якщо етіологію не було первинно уточнено, є несприятливим показником.

При гострому та підгострому процесі, коли спостерігається тенденція до хронізації, або за ускладненого перебігу, мікст-інфекції, а також повторної етіопатогенетичної терапії схеми лікування доцільно доповнювати введенням 10% імуноглобуліну нормального людського (Біовен) внутрішньовенно крапельно (№ 5-7).

Діючим компонентом препарату Біовен є антитіла, що мають специфічну активність проти різних збудників захворювань — вірусів і бактерій, зокрема збудників гепатиту А і В, цитомегаловірусу, вірусу герпеса людини 1, 2 та 6-го типів, вірусу Епштейна — Барр, вітряної віспи, грипу, кору, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмококу, правцевого та дифтерійного токсину. Препарат має неспецифічну активність, що проявляється у підвищенні резистентності організму, а також чинить низьку спонтанну антикомплементарну дію.

Дозування препарату Біовен слід розраховувати як 0,4 г/кг (1-4 діб). Наприклад, при масі тіла пацієнта 70 кг: 70×0,4=28 г IgG, тобто 3 флакони препарату Біовен (10%, 100 мл). На весь курс потрібно від 3 до 12 флаконів. Режим введення: внутрішньовенно по 0,5-1,0 мл/хв — 15 хв (15 крапель/хв), потім по 1 мл/хв — 15 хв (20 крапель/хв), надалі по 1,5 мл/хв (30 крапель/хв).

У пацієнтів із процесами демієлінізації, високим ризиком рецидивів рекомендовано продовжити введення імуноглобуліну нормального людського після закінчення основного курсу терапії протягом 6-24 місяців.

Підготувала **Олександра Демецька**

3

Анкета читателя

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.**

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

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

На какую тему?

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

Церебрум композитум Н: патогенетичні біорегуляційні можливості в дитячій неврології

Актуальність проблеми захворюваності дітей із порушеннями фізичного та розумового розвитку

Сьогодні спостерігається зростання кількості дітей з інвалідністю, які мають порушення фізичного та розумового розвитку [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 10% населення земної кулі — люди з інвалідністю, з них 120 млн — діти та підлітки [2]. Інвалідизація дитячого населення є надзвичайно актуальною проблемою, що набула державного значення, оскільки це не лише медична, але й соціальна, психологічна та економічна проблема. В Україні вперше впродовж року встановлюють інвалідність у понад 17 тис. дітей. У структурі інвалідності дітей за період 2011–2015 рр. серед причин інвалідизації перше місце посідають природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (29,13–31,3%), друге — хвороби нервової системи (18,9–17,0%), третє — розлади психіки та поведінки (15,5–14,0%) [3].

Можливості біорегуляційного підходу

Лікування неврологічних захворювань як у дорослих, так і дітей є досить складним завданням. Зважаючи на вищевказане, актуальним залишається пошук лікарських засобів, які би сприяли покращенню моторних і психічних навичок у хворих дітей, прискоренню дозрівання структур центральної нервової системи (ЦНС), підвищували ефективність терапії за сприятливішого профілю безпеки. Останнім часом для лікування дітей із неврологічною патологією, разом із традиційними медикаментозними засобами, все ширше застосовують препарати ТМ Heel.

Раніше в літературі стосовно згаданих ліків використовували термін «антигомотоксичні препарати» (АГТП) [4]. Ця група лікарських засобів реалізує патогенетичний біорегуляційний підхід у терапії, який забезпечує комплексне та збалансоване відновлення регуляторних, метаболічних, енергетичних, захисних та детоксикаційних функцій організму. Препарати ТМ Heel містять надмалі дози діючих речовин рослинного, мінерального та тваринного походження, які сприяють активації процесів дренажу і детоксикації, поліпшенню метаболізму й відновленню енергоефективності, що зумовлює активізацію процесів самовідновлення клітин і тканин. Важливою особливістю препаратів ТМ Heel є відсутність фармакокінетики. Надмалі дози діючих речовин не метаболізуються в організмі, а тому не потребують додаткових витрат енергії і не створюють фармакологічного навантаження на організм [5, 6]. Дія таких препаратів, як правило, не стимулює конкретний орган, а включає та розвиває приховані компенсаторні можливості організму, резерв яких у дітей здебільшого буває досить значимим [4].

Характеристика препарату Церебрум композитум Н

Церебрум композитум Н — це комплексний засіб, до складу якого входять 26 компонентів рослинного, тваринного та мінерального походження в надмалих дозах: 4 суїс-органних (Cerebrum suis, Hepar suis, Embryo suis, Placenta suis), 14 рослинних і 7 мінеральних компонентів, нозод (Medorrhinum) [7]. Церебрум композитум Н найбільш близький до групи ноотропних засобів, але за своїм складом та механізмом дії принципово відрізняється від традиційних ноотропів [8, 9]. Крім того, вказаний препарат чинить метаболічний, психотропний, антидепресивний, ангіопротекторний ефект [8]. Він сприяє покращенню кровопостачання та мікроциркуляції у ЦНС, що зі свого боку стимулює роботу вищих регуляторних і надсегментарних вегетативних центрів, посилює їхній контроль над роботою підлеглих структур [7–9].

Церебрум композитум Н проявляє регулюючу дію на всі функції ЦНС. Його застосування в дитячій неврології дає змогу відновлювати функціональну активність ЦНС, при цьому він не викликає судомної готовності, характерної для традиційних ноотропів. Вказаний лікарський засіб широко використовують у клінічній неврологічній, психіатричній та педіатричній практиці. При вивченні ефектів препарату Церебрум композитум Н за допомогою комп'ютеризованої електроенцефалографії було встановлено, що викликані ним зміни електричних процесів виникають навіть раніше, ніж клінічні ефекти і спостерігаються в різних зонах мозку. Церебрум композитум Н поєднує в собі властивості м'якого нейрореплетика, коректора нейрореплетичних розладів та антидепресанту [7, 9].

Огляд клінічних досліджень препарату

Дія та клінічні ефекти препарату Церебрум композитум Н були вивчені у дослідженнях, проведених українськими фахівцями.

У роботах професора С.К. Євтушенка (Дитячий обласний клінічний центр нейрореабілітації, м. Донецьк) вивчено ефективність лікування дітей із дитячим церебральним паралічем (ДЦП) — подвійна і геміпаретична форма; затримкою психомовних функцій (гіпоксично-травматичного генезу); наслідками травм черепа і забиття мозку; апалічним синдромом (декортикаційний синдром після вірусного менінгоенцефаліту, отруєння, анафілактичного шоку); тяжкими формами церебрального паралічу і станом після імплантації ембріональної тканини мозку; прогресуючими м'язовими дистрофіями. Були відзначені позитивні результати лікування, підтверджені нейропсихологічними та інструментальними тестами. Спостерігалися нормалізація мозкового кровообігу, редукування підвищеної біоелектричної активності мозку, вирівнювання біоенергетики в меридіанах, які курують головний мозок. Виявлено значне поліпшення когнітивних та мовних функцій у 19,2% дітей, покращення стану — у 39,5%. Помірне (23,9%) та незначне поліпшення (12,9%) відзначали у групі дітей з апалічним синдромом і прогресуючими м'язовими дистрофіями, при яких звичайна терапія взагалі не мала ефекту. Також виявлено, що препарат Церебрум композитум Н є когнітивним коректором у дітей з епілептичним синдромом, що тривалий час отримують антиконвульсанти і яким через епілептичні напади призначати ноотропні препарати неможливо.

Таким чином, було зроблено висновок, що використання препарату Церебрум композитум Н є ефективним у дітей із психомовною та моторною затримкою розвитку різного генезу, що проводиться як за традиційною, так і оригінальною методикою авторів (фармакопунктура за корпоральною і краніопунктурною методикою із введенням препарату в біологічно активні точки) [7].

У роботах В.Н. Горової (Територіальний центр МСОІ, м. Рівне) досліджували ефективність лікування дітей із ДЦП і синдромом Веста. Встановлено, що в усіх осіб дитячого віку із ДЦП, які отримували Церебрум композитум Н, спостерігали поліпшення фізичного, неврологічного, емоційного статусу, а також когнітивних функцій. При синдромі Веста зменшувалася частота епілептичних нападів, покращився малюнок ходи, діти почали активніше і цілеспрямованіше цікавитися навколишнім світом, вимовляти кілька слів по складах [4].

У роботах Є.І. Іванової, І.Б. Знови та В.С. Пушкіної (Дитяча клінічна лікарня № 8, м. Київ) вивчали ефективність препарату Церебрум композитум Н як у монотерапії, так і у складі комплексного лікування з іншими

антигомотоксичними засобами для усунення наслідків перинатальних уражень нервової системи із затримкою психомоторного розвитку, а також у дітей, які мали низьку успішність. Так, у першому випадку поліпшення спостерігали у вигляді появи нових рухових функцій і психоемоційних реакцій, у другому — у всіх школярів покращилися увага, пам'ять, зменшилася кількість помилок на письмі. Позитивні результати були отримані у 94,5% дітей, погіршень або побічних ефектів не виявлено [10].

У роботах О.О. Михайлової вивчали застосування препарату Церебрум композитум Н під час лікування різних психоневрологічних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Дослідження проводили в ДУ «Інститут охорони дітей і підлітків НАМН України» (м. Харків). У цьому дослідженні встановлено, що гіперглікемія та метаболічні продукти в динаміці захворювання ЦД істотно впливають і ускладнюють інтегративні процеси в ЦНС, що зі свого боку знижує адаптаційні можливості організму, зокрема інтелектуальну діяльність. Вік манифестації та тяжкість ЦД, включення вікового нервово-психічного реагування дитячого організму, нейронеуральна незрілість сприяють виснаженню функціональних резервів ЦНС, що призводить до формування низки стресогенних розладів. Таким пацієнтам терапію препаратом Церебрум композитум Н проводили на тлі застосування базових антидіабетичних засобів. У результаті лікування виявлено регрес цереброастенічних симптомів, поліпшення когнітивних показників, зменшення ступеня тяжкості мікроциркуляторних, дисметаболічних

і цереброваскулярних порушень, покращення психічного стану (65% випадків).

Наявність у препараті Церебрум композитум Н поліфункціональної дії, реалізація ефекту шляхом регулювання, а також мінімальне фармакологічне навантаження забезпечують його високу ефективність в лікуванні одного з найтяжчих ускладнень ЦД — діабетичної енцефалопатії. Автори дослідження дійшли висновку, що препарат Церебрум композитум Н, завдяки своїм нейрометаболічним і нейротрофічним властивостям, може застосовуватися для профілактики та лікування складних соматоневрологічних розладів у дітей, які страждають на ЦД [11].

Висновки

У статті зібрані узагальнені дані щодо терапевтичної ефективності препарату Церебрум композитум Н у разі його застосування в дитячій неврологічній практиці. Встановлено, що згаданий лікарський засіб дає змогу розширити можливості фармакотерапії дітей із патологією нервової системи органічного та функціонального походження. Церебрум композитум Н має високу терапевтичну ефективність та сприятливий профіль безпеки. Його можна застосовувати як у монотерапії, так і в поєднанні з іншими ліками, що допомагає знизити частоту розвитку побічних реакцій та посилити їхню терапевтичну дію.

Список літератури знаходиться в редакції

Підготувала Т.В. Руда

3



ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ Н
Лікарський засіб

Комплексне лікування захворювань нервової системи функціонального та органічного походження

- підвищене психічне напруження
- дратівливість
- невротичні реакції
- стани після фізичного та психічного виснаження
- симптоми тривоги та рухового занепокоєння
- струс головного мозку, енцефалопатії різного походження
- психози, абстинентний синдром та алкогольний делірій
- затримка розумового та фізичного розвитку у дітей, неврози, депресії
- нейроциркуляторна дистонія, стан після інсульту, артеріосклероз
- дитячий церебральний параліч, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, розлади пам'яті, у т. ч. геріатричні зміни

Сумісний з іншими лікарськими засобами

Не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами



Cerebrum compositum[®] Н
ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ Н
для внутрішнього застосування, підлітків, внутрішньочеревних, внутрішньовенних ін'єкцій
Регістраційне посвідчення № UA/7791/01/01

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Церебрум композитум Н, розчин для ін'єкцій, 0,1 л, UA/7791/01/01 від 30.03.2018 № 290. Склад: Діючі речовини: Acidum phosphoricum D10 – 22 мг, Acetabulum papaveris D6 – 22 мг, Aesculus hippocastanum D4 – 22 мг, Ambra grisea D10 – 22 мг, Anamarta coccinea D4 – 22 мг, Antica montana D28 – 22 мг, Bothrops lanceolatus D10 – 22 мг, Cerebrum suis D6 – 22 мг, Cimicifuga racemosa D4 – 22 мг, Conium maculatum D4 – 22 мг, Embryo totalis suis D10 – 22 мг, Gelsemium sempervirens D4 – 22 мг, Hepar suis D10 – 22 мг, Hyoscyamus niger D6 – 22 мг, Kalium bichromicum D8 – 22 мг, Kalium phosphoricum D6 – 22 мг, Magnesium phosphoricum D10 – 22 мг, Manganum phosphoricum D8 – 22 мг, Medorrhinum Toxicum D13 – 22 мг, Placenta totalis suis D10 – 22 мг, Ruta graveolens D4 – 22 мг, Selenium D10 – 22 мг, Serratula acaulescens D6 – 22 мг, Struthium ignatum D6 – 22 мг, Sulphur D10 – 22 мг, Thalictrum occidentale D6 – 22 мг. Побічні реакції: У подальшому виваженні можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, набуту слабкість, зміни в місці введення.

Виробник: Біохімія Хайльштадт, Хайльштадт, Німеччина. Біологічне підприємство Heel GmbH. Мульти записувальник: Записувальник 12.08.2019 р.

Трансовые методы в практике психотерапевта: аналитический обзор

К настоящему времени изменилось наше понимание транса, но не механизм его возникновения. К трансовым методам в психотерапии принято относить ряд направлений: суггестию (внушение, гипноз), нейролингвистическое программирование (НЛП), а также метод визуализации, известный как символдрама Лейнера. В действительности, такое деление камуфлирует суть подхода. Внимательное рассмотрение хронологии появления упомянутых направлений свидетельствует просто об эволюционном расширении наших знаний о трансе. Именно поэтому к трансовым методам могут быть смело отнесены и их «прародители» — так называемые медитативные практики.

Определение транса

Под трансом (от лат. *trans* — сквозь, передача через что-то) подразумевают измененное состояние сознания. Западная научная мысль трактует его как состояние относительной независимости сознания от его настоящих пространственно-временных координат. Говоря проще, транс — это измененное состояние сознания, вызванное частичной утратой привычного контроля окружающей действительности (образа мышления) и себя (своего тела). При этом меняется понимание субъектом реальности, в том числе себя и своего внутреннего мира (в терминах К. Кастанеды — американского писателя, антрополога, этнографа, мыслителя эзотерической ориентации и мистика — меняется «точка сборки», т.е. позиция, с которой личность видит и осознает окружающий мир, мировосприятие и миропонимание субъекта).

Классические примеры транса — весь диапазон состояний, начиная от обычной задумчивости с повышенной рассеянностью, вплоть до глубокого гипноза, переходящего в сон. Из этого следует, выражаясь научным языком, что качественные и количественные параметры, определяющие границы транса, технически пока не установлены.

Механизм и характеристика транса

Начнем с причины возникновения транса — частичной утраты привычного контроля сознания над реальностью. Эпизоды глубокой задумчивости и погруженности в свой внутренний мир встречаются в повседневной жизни достаточно часто. Гипноз, напротив, достаточно редко (в основном, на телеэкранах), хотя шаманские ритуалы с вхождением в транс, имеющие тысячелетнюю историю, есть буквально в каждой культуре. Как видим, индивид может впасть в транс самостоятельно, вследствие внутренних причин, но может быть введен в него и искусственно благодаря внешнему воздействию, так сказать, насильственным путем. Для психотерапевта последнее представляет, естественно, больший интерес.

Небольшое отступление. Давайте представим объемную трансформируемую форму в качестве физической модели сознания индивида. Изменить эту форму (а с ней и привычный контроль сознания) может некая сила, имеющая свои точки приложения и вектор направленности. Данная сила символизирует свою или чужую волю, а вектор — желание самого субъекта или иного лица, авторитарной личности. В совокупности объединение желания и воли удачно названо К. Кастанедой намерением.

Ситуация А. Инициация субъектом собственного намерения в форме осознанного либо подсознательного ограничения восприятия реальности (так называемая медитация) ведет к той или иной степени транса.

Направленность трансформации сознания целиком во власти личности и зависит от цели: либо пассивной (подсознательной) — от какого именно транса он получает удовольствие, либо активной (осознанной) — чего стремится достичь. Встречаются утверждения, что в традиционных (например, буддистских) медитационных практиках возникает эффект «сверхрельефного» ясного осознания (просветление Будды), открываются картины нового понимания себя.

Ситуация Б. При определенном внешнем воздействии субъект может покориться (опять-таки, осознанно или подсознательно) влиянию чужой воли и навязанным ограничительным рамкам контроля над своим сознанием. Любое внешнее воздействие всегда вплетено в совокупность других, влияющих на психику субъекта, обстоятельств и факторов. В результате происходят перегрузка и блокада защитных механизмов самосознания.

Непременным условием возникновения любого транса (и отличим — о чем, кстати, нигде не упоминается) является резкое снижение осознанной физической активности субъекта. Последняя может варьировать от положения полной неподвижности до (максимум) простейших автоматических движений (например, ходьбы либо привычной рутинной физической работы).

В чем же смысл транса? Безусловно, он биологически значим, поскольку является своеобразной приспособительно-защитной реакцией организма на стресс. В определенных ситуациях человек остро нуждается во временном отключении рационально-логической, аналитической регуляции поведения своим сознанием.

Что касается искусственного (терапевтического) введения в транс, то его цель — диагностическое извлечение имеющегося, упрямого в подвалы подсознания опыта и ввод новой установочной информации, которая меняет мировосприятие индивида.

Принципы искусственного введения в транс

Транс можно вызвать двумя принципиально разными способами, базирующимися на перегрузке центра контроля над самосознанием:

- *первый* — вовлечение внимания индивида в некий монотонный ритмический процесс, например, предложить ему зафиксировать взгляд на блестящем маятнике, прислушаться к монотонным звукам и т.п.;
- *второй* — неожиданный ментально-эмоциональный стресс, останавливающий привычное течение мыслей и вгоняющий человека в легкий ступор; классическим примером спонтанно наведенного извне транса является состояние испуга.

Развитию транса способствует ряд факторов — субъективных и объективных. К числу первых относят психофизическое состояние личности (состояние усталости), а также степень его внушаемости, способности попадать под чужое влияние. Существуют тесты, позволяющие определить склонность к повышенной внушаемости. Это могут быть любые фразы и действия, содержащие заведомую ложь и провоцирующие субъекта на ответ, правильный или ошибочный, указывающий на гипнабельность. Психотерапевта интересуют ощущения индивида и его поведение в ходе тестирования. Рекомендуется, например, предложить пациенту определить, ощущает ли он вкус спиртного в рюмке с водой, в которую будто бы при нем добавили пару капель спирта (на самом деле — ту же воду).

Или: субъект в положении стоя должен вытянуть вперед руки, закрыть глаза и несколько расслабиться. Предложить ему понаблюдать за собой, утвердительно сказав, что руки начнут расходиться в стороны. Руки действительно расходятся, поскольку это их более естественное физиологическое положение. Обычно на такие действия уходит 1-1,5 минуты, однако в случае с внушаемым субъектом — заметно меньше, а при активном сопротивлении — больше времени.

Высшую степень внушаемости называют гипнабельностью, она присуща примерно каждому десятому среди взрослого населения; гипнабельность детей на порядок выше, но снижается с возрастом.

Внешне факторы, способствующие трансу, стандартные. Для индивида создают обстановку максимального комфорта, что само по себе усыпляет бдительность и контроль субъекта над реальностью. Активным компонентом выступает акцентуация трансовых стимулов, также подавляющих контроль его сознания. В кабинете психотерапевта пациент просто обязан окунуться в атмосферу уединения, тишины, покоя, уюта, свободы, безопасности.

Среди прочих трансовых стимулов приоритет принадлежит слову как средству главной коммуникации. Для вербального компонента чрезвычайно важен властный, императивный тон психотерапевта и его абсолютная, можно сказать, фанатичная уверенность в себе и своих действиях.

Пример. На массовых сеансах гипноза «а-ля Кашпировский» гипнотизер может просто подойти, пристально посмотреть людям на переносицу (им будет казаться, что прямо в глаза) и сказать: «Я сейчас вас коснусь, и вы заснете». Внушаемые и гипнабельные лица легко поддаются на этот трюк. Здесь стоит отметить и подчеркнуть важный скрытый момент акцентуации стимула: внезапное вхождение гипнотизера в зону безопасного пространства субъекта (обычно это дистанция вытянутой руки) и даже непосредственный физический контакт.

Облегчает введение/вхождение в транс воздействие различных психотропных средств и препаратов («наркоотрав» — алкоголь, седативные средства, наркотические вещества). Противопоказаниями к трансовым методам психотерапии считаются все психотические формы психических расстройств, например, бредовые состояния при психозах.

Степени транса

Обычно выделяют три уровня транса. Применительно к гипнозу их характеризуют как легкую, среднюю и глубокую стадии. При первых двух стадиях всегда сохраняется контакт сознания пациента с гипнотерапевтом (аудиальный, визуальный или кинестетический). В более ранних руководствах он назывался раппортом (фр. *rapport*, от *rapporter* — возвращать, приносить обратно). В сверхглубокой стадии контакт может прерваться, и тогда транс переходит в обычный сон. В этих случаях клиента следует оставить в покое, в состоянии сна, через некоторое время он проснется сам.

В первой, легкой стадии гипноза (транса), называемой в старых руководствах сонливостью, присутствует мышечная релаксация. Она проявляется расслаблением тела, включая лицевые мышцы, опусканием век, замедлением сглатывания слюны, урежением дыхания, переходом к неподвижности. Сознание полностью контролирует ситуацию, которая неосознанно оценивается индивидом как вполне безопасная. Субъективно ощущается состояние приятного покоя,



Д.В. Русланов

расслабления, отдыха, легкой дремоты. В этой стадии индивид может по собственному желанию легко прервать транс.

На второй стадии транса (средней — гипноза, по-старому — гипотаксии) расслабление достигает максимума, пропадает глотательный рефлекс, появляются признаки мышечного оцепенения. Вербальным внушением возможно вызвать феномен катаlepsии — восковой ригидности мышц (телу можно придать любое положение, и оно будет в нем оставаться; наличие катаlepsии обычно проверяют поднятием руки индивида, без упора, при этом ему внушают, что поза неподвижна, после чего рука как бы застывает на весу). Элементы воли/безволия индивида и гипнотического влияния находятся в динамическом равновесии. Это означает, что индивид при волевом усилии еще мог бы одолеть сонливость и прервать транс, но ему этого уже не хочется.

Третья (глубокая) стадия транса/гипноза (по-старому — сомнамбулизм) отличается выраженным трансом. Рамки окружающей реальности сужаются, ограничиваясь только контактом (раппортом) с гипнотизером. Остальные раздражители, исключая сверхсильные ожоги, не воспринимаются. Если при вхождении в эту стадию глаза индивида оставались открытыми, то взгляд застывает неподвижно, сконцентрированный куда-то вдали. Окружающего он не видит. Создается впечатление застывшей скульптуры. Именно в этой стадии возможно включение галлюцинаторных переживаний, внушение регрессии личности (представления себя ребенком с соответствующим поведением!), внушение потери чувствительности к болевым и другим раздражителям, наконец, внушение постгипнотических действий. Индивид переживает известные трансовые феномены, например, субъективное искажение времени, возрастную регрессию, анестезию и т.д., причем многие из них возникают нередко спонтанно и бесконтрольно.

Феномены транса

Когда человек погружается в транс, обычно возникают определенные феномены (проявления). Они напрямую зависят от степени погружения, подсознательных проблем личности и внешних направляющих стимулов. При трансе возникает переход в совершенно новую реальность, удачно названную гипнотической; при этом «стопорится» привычное мышление, однако раздвигаются рамки осознания. Болевые точки пережитого опыта, все подавленные установки и проблемы (прежде всего, эмоционально значимые!) всплывают на поверхность и могут быть осознаны заново с позиции условно-стороннего наблюдателя. Это можно назвать «форматированием жесткого диска психики».

К числу феноменов транса относят наплыв воспоминаний, регрессию личности в прошлое, прогрессию в будущее, искажение и диссоциацию восприятия (позитивные и негативные галлюцинации). Такие феномены всегда глубоко индивидуальны, поскольку характеризуют внутренний психологический опыт, а потому трудно сравнимы между собой.

Едва ли не важнейшим достижением применения транса следует считать переживание отчужденности своих переживаний от реальности окружающего мира, внутренних ощущений и даже собственного рационального сознания. При транс-се изменяются вектор и поле внимания. Это сопровождается, в частности, изменением ощущения физического тела, сенсорных ощущений, селективным восприятием. Обостряются отдельные чувства. Если транс сопряжен с использованием наркотических веществ, то искажение восприятия доходит до иллюзий и галлюцинаций. Такой процесс приводит к глубокой трансформации психики, иногда с неодолеваемыми и не всегда предсказуемыми последствиями.

Характерная черта транса — парадоксальная логика дуальности. В обычном состоянии человек привычно делит мир на части: «внутри» и «вне», «субъект» и «объект», «здесь» и «там», целое и его часть, ребенок и взрослый и т.п. В состоянии транса индивид может одновременно идентифицировать себя с двумя сторонами, «понимать» взаимодополняющие части. Такая логика дуальности создает особое состояние ощущаемого единства. Это первичный, всеобщий способ принятия понятий, предшествующий расчленяющей логике «и/или», которая характерна для аналитических, сознательных процессов. Другими словами, процессы транса объединяют соотносимые понятия («это» и одновременно «то»), тогда как сознательные дифференцируют их («это» в противоположность «тому»).

Существуют подтверждения того, что отдельные субъекты (в нашем понимании — экстрасенсы, в западной литературе — «слиперы») могут в состоянии глубокого транса «входить» своим сознанием в иные информационные пространства (события прошлого или будущего, незнакомые субъекту места).

Полярной противоположностью транса, с его поглощением иррациональными внутренними переживаниями и отрывом от текущей реальности, является состояние бодрствования с «блуждающим» рациональным вниманием.

Суммируя информацию, можно сформулировать изменения сознания в транс-состояниях в следующих тезисах.

1. При транс-е наблюдается переход от всепоглощающего, абсолютно субъективного ментального восприятия себя и реальности к отстраненному чувственно-эмоциональному (по К. Кастанеде — происходит выход на иную «точку сборки»).

2. Информация предстает в форме наглядно-чувственных (довербальных) образов. Как результат, изменяется эмоциональная окраска отражаемого в сознании внутреннего опыта.

3. Меньяется самоощущение, рефлексия. Так, некоторые элементы феноменологии измененных состояний сознания переживаются субъектом не в качестве «своих» (то есть продуктов собственной психической активности), а как нечто объективное и независимое от него. Например, интерпретация внутреннего опыта как откровения свыше: «мне было видение», «я слышал голос» и т.п.

4. Кардинально меняется восприятие окружающего мира, в том числе пространства и времени. Привычная трехмерная реальность трансформируется в нереально-иллюзорную и иррационально-фантастическую, где изменяются и ход событий, и их понимание, и даже относительные физические размеры себя и предметов.

После выхода из транс-состояний нередко наблюдается частичная либо полная амнезия. Гипотетическая причина — трудность, а иногда и невозможность перевода нового, абсолютно непривычного (не укладывающегося ни в какие рационально-логические рамки) пережитого внутреннего опыта (переживаний) на понятный сознанию язык привычных форм категоризации. Как сказано поэтом, «...ни пером описать».

Методология введения в психотерапевтический транс

Большинство техник введения в транс прекрасно описаны, поэтому остановимся на наиболее значимых их элементах. С точки зрения психотерапии, все методы наведенного транса полезно рассматривать как некий инициированный и управляемый извне процесс ознакомления индивида с иным состоянием сознания.

Общую задачу введения в транс можно сформулировать так: необходимо незаметно и плавно перегрузить рациональное сознание и привести его в состояние утомления и отключения. При этом привычное сознание сужается, а суженное — легко подчиняется ритму, в который вплетаются, минуя обычную критическую оценку, слова психотерапевта. Вначале он опирается на знакомые для каждого ощущения, завоевывает некую степень доверия. Затем постепенно переходит к описанию возможных ощущений внутреннего мира, забирая на себя лидерство и становясь проводником в новую реальность.

Первичный этап погружения в транс ограничивается самим фактом переживания новых ощущений, пробуждением легкого любопытства к транс-у как приятному приключению с перспективой освобождения от проблем, не более того. Психотерапевту предстоит фактически утонченно-выдержанная, тактичная и предельно корректная работа с ребенком, сидящим внутри каждого взрослого. Ближайшая цель общения — привлечь к себе внимание и завоевать доверие этого ребенка. Лишь затем можно приступать к основной задаче — индивидуальной коррекции.

Главным инструментом психотерапевта является слово, несущее закодированную информацию (рациональное сознание есть не что иное, как процесс кодирования и перекодирования информации). Направленное воздействие на любое звено переработки информации, превышающее естественный допустимый порог, приводит к замедлению (или остановке) процесса, прообразу транса. Эффект воздействия усиливается, если стимул ритмичен и попадает в резонанс с нервно-психическими процессами субъекта.

Принципиально психотерапевт может изъясняться на привычном для него культурном уровне понимания. Тем не менее лучше, если язык психотерапевта будет предельно прост и понятен пациенту. Желательно использовать привычный для него набор слов и знакомые обороты речи.

Эмпирически установлено: в гипнотехниках важен не столько смысл сказанного, сколько форма подачи. Семантика слов теряется в ритмическом рисунке речи. Иными словами, гораздо менее значимо, *что* говорить, чем *как* сказать. В свете данного факта энергетика личности гипнотерапевта выступает на первый план, отселяя назад техники введения в транс. Способность быть хорошим психотерапевтом — это природный дар, который может быть отшлифован знанием техники, но не заменяется ею. Главный элемент в гипнотехниках — непререкаемая власть и авторитаризм психотерапевта, пусть даже поданные в смягченной утонченно-интеллигентной форме. Психотерапевт ни на йоту не должен сомневаться в себе и своих действиях — только тогда их успех обеспечен.

Универсальным проводником в коммуникации «психотерапевт — пациент» выступает тональность речи специалиста. Повышение голоса к концу предложения воспринимается как вопрос. Сохранение тона на постоянном уровне расценивается как утверждение. Снижение тона к концу фразы истолковывается как приказ. Высокие тона первоначально ассоциируются с детскими голосами. Подсознание относится к таким тонам, как взрослый — к ребенку. Напротив, низкие тона подсознательно требуют подчинения. Этим удобно пользоваться. К примеру, если психотерапевт обладает высоким тембром

голоса, то введение в транс ему лучше делать на фоне негромкого, спокойного басового музыкального сопровождения.

Метод нейролингвистического программирования

Современное понимание гипнотехник привело к открытию метода НЛП, основателями которого считают американского лингвиста Ричарда Бендлера и программиста Джона Гриндера. В основу концепции НЛП легли представления о рациональном сознании как о своеобразном наборе программ и моделей поведения «а-ля компьютер». Основной постулат НЛП: с точки зрения индивида все виды поведения представляют первоначально наилучший вариант выбора.

Социально адаптированное поведение предполагает полезную гибкость мышления. Иными словами, если человек обнаружит лучший способ достижения цели, он им воспользуется. А для этого всегда найдутся примеры из своего жизненного опыта, которые названы в НЛП ресурсами.

Рассмотрим неадекватную модель поведения. Априори можно утверждать, что субъект подсознательно прибегает к привычному типу поведения как наиболее удачному, но правильнее сказать — удобному. Хотя результаты, бывает, огорчают (глупость оставляет свои синяки), однако личность, вследствие ограниченности мышления, попросту не знает лучшего способа получить то, чего она так хочет. Присутствует характерная диагностическая стигма: в своих проблемах субъект обычно винит кого угодно, только не себя, либо, напротив, «грызет» себя, впадая при этом в депрессию. Корень проблемы в том, что некогда в подобной ситуации данное поведение показалось индивиду эффективным (возможно, это назиданием «вдолбили» в его детскую голову), и личность приняла такую причинно-следственную связь за догму. Для эго личности удобнее оставаться консерватором до тех пор, пока обстоятельства силой не вынудят индивида измениться. К счастью, человек может поменять свои взгляды на мир, свое поведение и, в значительной степени, на себя самого. Технологией таких изменений выступает прием рефрейминга (см. ниже).

Информация, попадающая в сознание, проходит через фильтры мировосприятия и мировоззрения личности (масок — ролей, эго) и поэтому частично искажается. Можно утверждать: к любому индивиду информация попадает всегда в искаженном виде, в этом и есть феномен субъективного восприятия. Хотите пример? Спросите у своих знакомых, в чем разница между чувством и эмоцией, и вы наверняка получите совершенно разные интерпретации, хотя по смыслу это совершенно равнозначные понятия, просто одно из них иностранного происхождения.

Информация поступает в организм разными путями, или каналами информации, и обрабатывается разными системами. Их еще называют репрезентативными (представительными) системами. Это системы визуальной, аудиальной, кинестетической, логически-рациональной и др. обработки информации. Обычно при упоминании о репрезентативной системе в контексте понятно, что речь идет о той или тех из них, в которых лучше всего воспринимается информация данной личностью. Высший уровень обработки информации дает логически-рациональная (в оригинале — аудиально-дигитальная) система. Большинство лиц с высоким уровнем интеллекта нередко прибегают именно к ней.

При любом пути поступления информации в сознание важное значение приобретают нюансы, не подлежащие научному анализу и остающиеся «за скобками» научного исследования; это внешний вид, мимика и поза индивида, его интонация, акценты и паузы в предложениях, звук голоса и звучание слов, а также многие другие неуловимые, но значимые моменты.

Поскольку большая часть осознанной коммуникации происходит вербальным путем, особое значение следует уделить контексту слов. Эти знания относятся к так называемой лингвистической психологии. Оказывается, многие слова несут на себе отпечаток той системы, которая преимущественно используется данной личностью. Их называют «предикаты» (указатели). Ниже перечислены типичные примеры.

1. *Визуальная коммуникация*: бросить взгляд, воображать, увидеть, демонстрировать, излучать, изображать, всматриваться, внешний вид, представлять, наблюдать, яркий, сверкать, мрачный, любоваться, в облике, мне кажется, нарисовать картину, туманная мысль, ясная точка зрения и т.п.

2. *Аудиальная коммуникация*: говорить, слышать, болтать, жаловаться, обсуждать, сплетничать, рассказать, спорить, тишина, шум, ворчать, громко, тихо, петь, вопить, визжать, дать отчет, манера речи, озвучить мнение, по правде говоря, поговорить по-мужски, сделать выговор, быть услышанным и т.п.

3. *Кинестетическая коммуникация*: чувствовать, двигаться, дрожать, больно, ранить, сила, тепло, трогать, нести, держать, давить, обнимать, гладить, озноб, поджать губы, тревожный момент, начать сначала и т.п.

4. *Обонятельно-вкусовая коммуникация*: горький, сладкий, привкус, зловонный, пахнуть и т.п.

5. *Логически-рациональная (аудиально-дигитальная) коммуникация*: знать, подумай, бессмысленно, понятно, принимать во внимание, размышлять, смысл, считать, учиться, думать, хороший, плохой, вопрос и т.п.

Эмпирически подмечено: если люди при общении друг с другом задействуют разные репрезентативные каналы информации, эффективность коммуникации резко снижается. Смысл сообщений теряется для каждой из сторон. Это напоминает разговор слепого с глухим. Таким образом, если психотерапевт хочет понять своего клиента и быть услышанным им, он должен задействовать адекватный для клиента канал информации. Технически это сделать достаточно просто. Психотерапевту необходимо:

- выяснить излюбленный (ведущий, основной) канал информации, используемый пациентом;
- использовать в разговоре с клиентом адекватные его каналу информации слова-предикаты.

Таким способом он подключается к удобной для клиента репрезентативной системе коммуникации.

Авторы теории НЛП выяснили, что язык тела, в частности движения глаз, достаточно ясно указывает на то, какой канал информации (визуальный, аудиальный, кинестетический или логически-рациональный) задействован в текущий момент и какой из них можно отнести к основному, ведущему средству коммуникации. В таблице приведена расшифровка направленности неосознанного движения глаз.

Теория — одно, практика — иное. Этот тезис в полной мере относится к представленным закономерностям движения глаз; жизнь показала, что довольно часто встречаются несоответствия. Уточнить индивидуальные связи движений глаз с репрезентативными системами помогают контрольные вопросы. Их следует задавать непринужденно и всегда неожиданно. Такой прием обнаруживает естественные движения глаз, убирая возможный элемент сознательного контроля. Вот примеры таких вопросов (первый относится к воспоминанию, последующие — к конструированию новых образов).

1. *Визуальное воспоминание*: какой предмет интерьера вам запомнился при входе? *Визуальное конструирование*: представьте себе пятнистого пингвина в жаркой саванне.

2. *Аудиальное воспоминание*: вспомните голос вашей мамы, звучание органа. *Аудиальное конструирование*: как будет звучать ваша любимая мелодия на скрипке под завывание ветра?

Початок на стор. 40

3. *Кинестетическое воспоминание*: какие ощущения вы пережили, входя в холодное море? *Кинестетическое конструирование*: попытайтесь ощутить кислый вкус лимона во рту с привкусом клубники.

4. *Логически-рациональное восприятие «здесь и сейчас»*: попробуйте сравнить и выявить разницу в своих ощущениях при выполнении двух упражнений: руки за спиной; сжимайте в кулак правую руку, одновременно расслабляя левую ладонь; затем сделайте наоборот: сжимайте в кулак левую руку, одновременно расслабляя правую ладонь. *Логически-рациональное конструирование*: изобразите спор, например, вы утверждаете, что поверхность стола выпуклая; назовите пять весомых причин, по которым следует признать вашу правоту.

В вопросах, да и в разговоре вообще, важно использовать точные слова, относящиеся именно к исследуемой репрезентативной системе. Так, будет неправильной формулировка вопроса на аудиальное конструирование: «представьте себе звуки скрипки на улице», поскольку «представьте» адресует к зрительному, а не слуховому образу.

Серьезным достижением теории НЛП следует считать открытие феномена номинализации. Под ним понимают изменения речевых формулировок, свидетельствующих о «цементировании» мировосприятия. В адаптированном к реальности сознании мышление постоянно работает над проблемой. Это — процесс, который вербально отражен глаголами, например — мыслить, мыслю и т.д. Но бывает, что процесс застывает, преобразуясь в некий отпечаток, фотографию, объект. И такой феномен отражается вербально в форме появления отглагольных существительных, таких как мышление. Авторы назвали явление номинализацией.

Консервация объекта представляет надстройку над основным психическим процессом, ведет к его блокаде. Согласитесь, одно дело, когда пациент говорит: «я размышляю», другое — когда: «у меня такое мышление» (подтекст: и ничего поделать с этим нельзя). Такую надстройку полезно разрушить. Путь простой — замена в своей речи привычных вербальных отражений проблемы — существительных — на глаголы. Установлено, что сам элемент контроля клиента над своей речью, процедура замены им номинализованных слов (существительных) их первичным эквивалентом (глаголами) позволяет добиться заметного психокоррекционного эффекта.

Другим удачным наблюдением в НЛП является понятие пресуппозиции, дословно — преутверждения. Речь идет об оригинальном лингвистическом приеме. В высказывании делается важное (концептуальное) допущение о чем-то, как о свершившемся факте.

Фраза строится так, чтобы допущение по смыслу увязывалось со всей фразой. Логически выражение становится истинным лишь при условии действительности допущения, его превращения в констатацию факта.

Например, фраза: ощущения, которые вы испытаете, погрузившись в транс, несомненно вам понравятся. Здесь: погрузившись в транс — допущение. Действий, ощущений и результатов еще не было. Но если они произойдут, то просто обязаны понравиться. Пример более «скрытного» послания: «в путешествии по своим воспоминаниям (допущение) вы встретитесь с неожиданными для вас вещами, сможете по-новому взглянуть на свое прошлое». В принципе, любая мысль, адресованная в будущее, и предполагающая завершенность действия, является пресуппозицией.

При методе НЛП, как правило, избегают глубоких форм транса, предпочитая им мягкое вербальное сопровождение. Оно позволяет психике клиента максимально раскрепоститься. При использовании транса прибегают к так называемому трансдериационному поиску. Психотерапевт предлагает клиенту только направление поиска, оставляя свободу действий его сознанию и подсознанию. Индивид произвольно (свободно) соотносит слова психотерапевта с глубинными переживаниями своего незавершенного (термин гештальт-терапии) опыта. В таком подходе особая роль отводится процедуре визуализации. Под визуализацией понимают мыслеообразное представление индивида о некоем заданном объекте (ситуации, личности и т.п.). Возникающие образы и картины извлекают из базы памяти подсознания причудливые воспоминания, часто неожиданные для индивида и являющиеся для него полным откровением. Осознание сути визуализаций, связанных с ними эмоций и нового видения ситуации иногда приводит индивида после выхода из транса к состоянию «мягкого» инсайта (откровения без выраженного аффекта, но все равно с потрясением).

Современные правила словесных формулировок введения в транс

Существует достаточно много рекомендаций, в которых подробно изложена методика словесного введения в транс (суггестии). Принципиально стоит выделить три основных подхода:

- *первый* — директивный (императивный, властный, авторитарный), применяется в классическом варианте гипноза;
- *второй* — недирективный (разрешительно-предложительный), восходящий к эриксоновским приемам и техникам НЛП; в современной психотерапии считается оптимальным, ему отдают предпочтение перед первым;
- *третий* — медитативно-проективный, используется в символдраме Лейнера.

Несмотря на различия, во всех подходах использованы единые наработки коммуникации с пациентом. Специально для начинающих психотерапевтов попытаемся выделить современное видение основных технических моментов действия (заметим, что их совсем не обязательно использовать все сразу).

1. Изъяснение простым, понятным клиенту языком, обращение ко всем репрезентативным системам, в том числе кинестетической, и чередование этих обращений. Примеры: вы сидите в кресле и вам удобно, вы слышите, чувствуете, видите, переживаете, ощущаете и т.п.

2. Призывы к ощущениям защищенности и покоя из детства. Пример: «устойтесь поудобнее и представьте себя каплей дождя на листе» (создание визуального образа, метафорически символизирующего покой).

3. Использование стратегии неопределенности смысла и цели излагаемых мыслей. Пример: «нечто обезличенное заставит вас почувствовать...».

4. Упор на необязательную возможность выбора, например, в форме глагола «можете, сможете и т.п.», при которой за клиентом остается видимая свобода выбора. Например: «вы лежите и слышите мой голос, и вам достаточно удобно, вы можете пошевелиться, если где-то еще чувствуете напряжение, вам интересно наблюдать за появившимся чувством легкой расслабляющей и приятной дремоты...». На самом деле, «появившееся чувство легкой расслабляющей и приятной дремоты» есть не что иное, как замаскированное императивное предположение — утверждение (пресуппозиция НЛП). Оно подразумевает «сделанность» действия и уже полученный результат. По мере углубления транса допустимо осторожное усиление категоричности высказываний.

5. Подстройка к временному пространству клиента путем использования пауз между предложениями. Такой прием позволяет достичь большего расслабления и доверительного отношения, а также избежать внутреннего дискомфорта и, следовательно, сопротивления клиента. Дело в том, что у каждого индивида есть свой ритм и темп расслабления, вмешательство в которые чревато прерыванием трансового процесса. Появление пауз между предложениями, с одной стороны, дает субъекту ощущение свободы своего выбора в состоянии транса, а с другой — само по себе является неким ритмом, с которым ненавязчиво синхронизируется сознание индивида.

6. Цикличность повторений основных тем внушения.

7. Запутывание сознания так называемыми составными реальностями, в результате чего оно утрачивает контроль над истинной реальностью. В основе лежит принцип связывания различных по времени, пространству и содержанию смысловых единиц (связывания X, Y, Z...). К примеру, «в то время как... тогда...», «когда... тогда...»; «пока... то...» и т.п. Распространенный прием — вставка одной истории внутри другой по типу матрешки. Например: «как-то в детстве я побывал на приеме у хорошего врача, который рассказал мне историю о своем отце, тот тоже был хорошим врачом и лечил маленьких детей, и среди них был мальчик, очень похожий на меня, с которым случилось...» и т.п. Возможен вариант «наводнения» информацией, когда сознание попросту не успевает понять сказанное и «зависает» в трансе. Этот прием зачастую используют цыгане и продавцы. Они быстро говорят о разном, отвлекая внимание движениями. Психотерапевт может использовать темповое последовательное переключение внимания по системам (аудиальной, кинестетической, зрительной), времени, вероятности событий (переходя от достоверных суждений — к недостоверным, но желаемым).

8. Сочетание достоверного (состояние «здесь и сейчас») и недостоверного как подразумеваемого достоверного (возможное будущее). Пример: «раньше, когда ваши глаза были открыты (достоверное),

вы могли ощущать... теперь, когда они закрыты, вы чувствуете... (недостоверное)». Или сказать 3-4 вещи, поддающиеся проверке, а затем через соединительный союз «и» связать их с внушаемым внутренним состоянием.

9. Поддержка — как явная, так и скрытая. Внушение о погружении в транс должно подкрепляться уже достигнутыми феноменами и ощущениями и опираться на них. Например: «расслабленность и дремота, которые вы чувствуете, позволяют вам достичь большей гармонии со своим организмом...».

10. Запрет на использование отрицательной частицы «не». Иногда его трудно избежать, но лучше придерживаться правила. Причина в том, что формулировка внушения с частицей «не» может вызвать ответное сопротивление. Использование категоричного императива с частицей «не» чревато подавленным внутренним протестом. Индивид будет испытывать внутренний дискомфорт. В случае внушения постгипнотических действий не исключено их извращенное воплощение. Подоплека этого феномена такова: отрицание «не» присутствует только в языке, но не опыте. Человек сначала представит опыт без отрицания и лишь затем в уме ассоциирует его нужную противоположность. Так, во фразе «это упражнение не будет неприятным» пациент удержит в памяти отрицание «не» и возведет в квадрат слово «неприятно». Лучше сказать: «Это приятное упражнение». На практике каждый субъект может обратиться к собственному опыту и ощутить динамику своих эмоций при волнении, когда ему говорят «не волнуйся» (зачастую идет обратная реакция). Напротив, услышав «успокойся», действительно берет себя в руки.

Примеры введения в транс с использованием словесного внушения

До начала сеанса идет этап предварительной подготовки и подстройки (последнее в терминологии НЛП означает применение приемов вербального и невербального общения, понятных индивиду, преимущественно тех, которыми он обычно пользуется). Выясняют, как обычно, проблему клиента, мягко подводят его к формулировке запроса, уточняют степень осознания проблемы и перспектив выбора того или иного решения и т.п. Одновременно внимательно наблюдают за реакциями собеседника, запоминая и пытаясь воспроизвести в зеркальном отображении его жесты, мимику, интонации, а также выявить основной канал информации (вербальный, зрительный, кинестетический). По возможности используют приемы:

- предугадывания желаний и опережения мыслей клиента (подчеркивание компетентности);
- создания атмосферы доверия при сохранении тайной загадочности личности психотерапевта;
- мягкого «якорения» (жест, звук, слово) желательного переживания;
- всемерной поддержки личности клиента, поощрения его позитивного поведения.

Затем начинается собственно введение в транс: «Пожалуйста, располагайтесь удобно (лучше полулежа). Постарайтесь немного расслабиться. Можете прикрыть глаза, так вам будет спокойней и приятней. Проверьте, удобно ли вашему телу, рукам и ногам. Снимите напряжение с лица, легко подвигайте мышцами лица и расслабьте их. Вы слышите мой голос, он будет сопровождать вас в приятном путешествии туда, куда вы захотите отправиться». На этом этапе желательно чаще использовать слова, вызывающие приятные ассоциации. Например: «удобно», «приятно», «тепло», «спокойно», «удовольствие», «гармония», «счастье», «радость», «счастливый» и т.п.

Можно попытаться согласовать дыхание психотерапевта с дыханием клиента. Этот компонент подстройки легко реализовать, если выработать привычку говорить на выдохе клиента. Важные (ключевые) слова должны произноситься в конце выдоха.

Таблица. Трактовка направленности неосознанного движения глаз			
Направление взгляда влево от наблюдателя (правая сторона визави, «творчество»)		Направление взгляда вправо от наблюдателя (левая сторона визави, «копыт»)	
	Визуальное конструирование, представление зрительного образа	Припоминание зрительных образов	
	Придумывание новых звуковых конструкций	Припоминание звуков	
	Сверка ощущений (внутренняя ситуация «здесь и сейчас»), обращение к подсказке интуиции	Внутренний диалог с собой, расчет оптимального логического решения, выдумывание доводов и оправданий, заученная рациональная ложь	
Направление взгляда прямо на наблюдателя: визуализация (наблюдение за визави); мысли о внешней ситуации «здесь и сейчас»			

Тщательное наблюдение за дыхательным ритмом помогает лучше отслеживать процесс сопровождения и состояние транса.

В дальнейшем рационально направлять монолог психотерапевта в первую очередь на приятные воспоминания детства, так называемое сопровождение в приятном воспоминании. Пример: «вы видите облака, медленно проплывающие по небу, наблюдаете за ними и ощущаете теплые, ласкающие вас солнечные лучи и приятное дуновение легкого ветерка». Этим подходом вызывают архетип детства и связанные с ним чувства безопасности и единства с миром, ощущения любви. Данный момент крайне важен для текущего ощущения безопасности и избавления от внутреннего страха перед чем-либо. Уместно вспомнить и провести аналогию: при занятиях любовью люди явно впадают в чуть измененное состояние сознания. Во время монолога психотерапевт оценивает степень транса, можно с использованием феномена каталепсии (есть/нет).

В техническом плане удобен «дробный» прием введения в транс, так называемый ступенчатый гипноз. Для этого процедуру введения несколько раз останавливают. Индивида выводят из состояния дремоты, выясняют ощущения, а затем погружают в транс вновь. Рекомендуемый интервал каждой «ступени» — 2-4 минуты.

По достижении любой степени транса наступает этап собственно внушения. Существует два принципиально разных подхода к проведению внушения. Первый, исторически более ранний, называется гипносуггестией. Он предполагает использование императивного тона и императивных формул внушения: «вы станете», «вы будете», «вы сможете» и т.п. При втором подходе, напротив, императив стараются свести к минимуму. Сознанию индивида предоставляют полную (или почти полную) свободу существования. В основу такого подхода легли эмпирические наблюдения и теоретические концепции метода НЛП, в том числе рефрейминга (см. ниже). При любом подходе и избранной технике следует придерживаться принципа позитивной формулировки результата.

Выход из транса

Выход из транса рекомендуется осуществлять путем обратного счета (5-4-3-2-1). После каждого числа следует должный словесный комментарий: исчезновение расслабленности в теле, сонливости, появление более глубокого дыхания, нарастание силы в мышцах, ощущения бодрости, активности, оптимизма и т.п. По окончании счета дается указание типа «вы можете подняться, и пусть достигнутый прогресс останется с вами до следующего сеанса». В случае неконтролируемого перехода индивида в состояние сна и потери с ним контакта (раппорта) наилучший путь — оставить клиента в покое. Ничего опасного в этой ситуации нет, по истечении какого-то времени можно попытаться либо возобновить контакт (раппорт), либо индивид проснется сам.

Фрейм и рефрейминг

В теории НЛП введены понятия фрейма и рефрейминга. Фрейм (англ. *frame*) означает форму, контейнер, в котором находится некая информация. Естественно, фрейм и его содержимое тесно коррелируют между собой; можно сказать, что информационная суть связана с фреймом контекстуально. Каждый фрейм имеет собственные характеристики. Типичные примеры: фреймы времени (взгляд на прошлое «из прошлого» / «из нынешнего») и предположения («если бы»). По смыслу теория фрейма идентична концепции «точки сборки» (К. Кастанеда). Главный тезис теории: меняя характеристики фрейма (на практике — взгляд на ситуацию со стороны), можно изменить осознание его содержимого (то есть самой ситуации). Такой процесс получил название рефрейминга.

Рефрейминг — это термин, подразумевающий изменение характеристик фрейма.

Вслед за сменой формы меняется и содержание (сама информация). Если использовать понятные термины программирования, происходит загрузка новой программы (откорректированного приложения). В контексте теории НЛП рефрейминг подразумевает изменение личностной истории. Как следствие, меняется личностная организация (мировосприятия и мировоззрения). Технически схема рефрейминга выглядит примерно так.

Вначале следует установить контакт (раппорт) с клиентом в форме ответа «да/нет» на вопросы психотерапевта. Вместо словесного «да/нет» лучше предварительно договориться с пациентом об определенном знаке, например легком подъеме пальца или легком сжатии руки психотерапевта.

При введении в трансовое состояние активно используется прием «детские ощущения счастья». Важно удостовериться в надежности контакта (раппорта). Затем психотерапевт мягко переходит к основной задаче сеанса. Он предлагает клиенту визуализировать легко переживаемый аналог проблемной ситуации. Специалист предлагает, скорее, алгоритм действий, нежели сами действия. Например: «вы можете, если захотите, представить...»; «вслушайтесь в свои ощущения, может быть, они...» и т.п.

Далее следует перейти к основному — непосредственно к рефреймингу. Стандартный надежный прием: психотерапевт предлагает клиенту представить некую личность, очень похожую на него самого, которая бы в проблемной ситуации повела себя иначе. Фактически, это путь создания новой, адекватной модели поведения. В теории НЛП этап так и называется: создание альтернативной модели поведения.

Затем следует этап наблюдения за своими визуализациями, свыкания с новыми переживаниями виртуальной личности. Очень важно подчеркнуть момент разделения — отделения (разотождествления, диссоциации) себя от воображаемой личности.

Следующий этап — отождествление себя с воображаемым эталоном поведения, полное слияние с новым образом. Образно говоря, клиент должен «войти в фильм», чтобы самому испытать на себе новые ощущения и свыкнуться с новым образом. Этот элемент, как никакой другой, лучше отвечает принципу «Сделай себя сам!».

Последний момент — следует синхронизировать свои ощущения с будущими, проще говоря, представить себя новым в собственном новом будущем.

В данной схеме необходимо предусмотреть еще один важный элемент, известный под названием «якорь» и «якорение» (процедура установления «якоря»). Под якорем в НЛП понимают любой элемент реальности, связывающий личность с определенными ситуацией и состоянием. Речь идет о хорошо известном феномене, описанном И. Павловым как условный рефлекс. На практике психотерапевт использует кинестетический знак (например, сжатие руки или плеча клиента) и/или звук (слово, фразу врача), в качестве поддержки некоего психологического состояния клиента. Внимание индивида обычно акцентируют на ощущениях безопасности и уверенности. Возникает, пусть и на короткое время, надлежащий условный рефлекс, «якорение». В случае необходимости повторение приема позволяет легко и быстро вернуть сознание клиента в текущую реальность, процедура транса (гипноза) становится более управляемой, поскольку обеспечена страховкой.

Вариант модели рефрейминга для лечения фобии

Вариант модели рефрейминга для лечения фобии (методика пересмотра) предусматривает следующее:

1. Предложить индивиду немного расслабиться и окунуться в воспоминания счастливых и безмятежных ситуаций детства. Придумать приемлемый кинестетический/аудиальный знак, установить

«ресурсный якорь» и проверить на практике действенность «обратной связи».

2. Попросить клиента представить пустой экран, а затем — человека, похожего на него самого, «двойника», смотрящего на этот экран (техника разотождествления, или диссоциации).

3. Предложить индивиду мысленно «прокрутить киноленту» травмирующей ситуации от начала до появления четкой тревоги (не далее!). При нарастании тревоги следует немедленно очистить визуализированный экран, «побелив» картинку.

4. Попросить клиента обратить внимание на реакцию «двойника», смотрящего на этот фильм (вновь феномен разотождествления, или диссоциации).

5. Следующий этап — «прокрутить киноленту», но уже в обратном порядке (от конца — к началу). И вновь обратить внимание на реакцию «двойника», смотрящего на травмирующие события.

6. Попросить клиента слиться с личностью «двойника» в момент очистки экрана и исчезновения тревожных ощущений (техника идентификации).

7. Следует вновь и вновь повторять технические приемы приведенных выше пунктов 4-7, но на этот раз в слившемся с личностью образе (техника идентификации). Предложите сделать то же в ускоренном темпе в течение 2-3 секунд, заканчивая образом белого экрана и переживанием безопасности и комфорта. Смысл задания — научиться управлять своими эмоциями, «привязав» их к визуальному тренингу поведения.

8. Конечный этап — процедура проверки. Клиент должен представить проблемную ситуацию в будущем и нового себя в ней, способного легко и просто справиться со своими эмоциями; обратить внимание на новый взгляд на ситуацию. Важно, чтобы индивид ощутил ее совершенно иной, безопасной для себя (элемент синхронизации с будущим).

В методике пересмотра возможны варианты. Так, например, скажите пациенту, что по ощущениям стоит замедлять развитие событий, вплоть до полной остановки, на субъективно переживаемом кадре. Клиенту чрезвычайно важно самому следить за дыханием — оно должно быть плавным, спокойным, глубоким и полным. Надо уметь растянуть временный этап возврата к проблеме при движении к ядру тревожного события.

Объясните индивиду: всегда старайтесь смотреть на «того себя» с симпатией, с благосклонностью, понимая, что в ситуации «до события» тот человек делал лучшее, что тогда мог. Пусть клиент сам, как сторонний наблюдатель, попытается определить, что потребуется вашему двойнику, чтобы успешно действовать в следующей ситуации. Полезно описать необходимые ресурсы (внешние средства и внутренний настрой, которые позволят положительно разрешить трудную и тревожную ситуацию).

Дополнительные возможности рефрейминга — передача своему двойнику необходимых ресурсов. Это надо сделать уверенно и решительно! Психотерапевт властно требует: передавайте двойнику новую энергию, собранность, решительность, находчивость, самообладание, юмор и т.п. до тех пор, пока не ощутите, что он стал полностью соответствовать новому образу! А теперь снимите новое кино с успешным «хэппи эндом»! Непременно просмотрите его несколько раз! Будьте свободны в своем творчестве, к примеру, для передачи ресурсов (помощи) введите в картину новых действующих лиц.

Один из интересных вариантов рефрейминга для коррекции боязни и скрытой агрессии сводится к простому приему. Нужно представить и ощутить себя сильным. Затем твердо высказать свое намерение прямо в лицо своему невидимому, но хорошо представляемому оппоненту. Можно даже командно прикрикнуть на него. Согласно результатам отдельных исследований,

этот прием в статистически значимом числе случаев дает нужный эффект. И последнее. В случае неуправляемого в ходе транса состояния тревоги психотерапевт обязан оказать поддержку клиенту. При помощи «ресурсного якоря» и вербального сопровождения он возвращает сознание индивида в нужное состояние комфорта и безопасности.

Символдрама

Человек любит быть в безопасности и мечтать. Мечтания являются сильнейшей психологической разрядкой, позволяющей уйти от проблем и страданий. Именно этот феномен с успехом использован в системе мягкого сопроводительного транса, разработанной немецким психологом Ханскарлом Лейнером (визуализации по Лейнеру). Система известна под названиями: кататимный (в переводе с нем. — зависимый от эмоций) психоанализ, символдрама, кататимные переживания образов. Суть метода — в трансовых переживаниях на заданную тему с последующим их анализом. Фактически, это не что иное, как управляемая медитационная практика. Индивиду предлагают расслабиться, вводя его постепенно в мягкий транс, важный критерий которого — полностью свободное дыхание.

Введение в транс предполагает зрительные визуализации с закрытыми глазами (например, представить луг, прогулку по нему). При этом психотерапевт дает мягкие подсказки: «вы идете по тропинке, видите колодец, хижину при солнечном свете, вокруг которой растут красивые цветы, вы подходите ближе...» и т.п. В таком состоянии субъект «видит» некие образы, фактически — сновидения наяву, близкие к осознанной полудреме. Он незаметно погружается в легкий транс, при котором получает возможность самостоятельно анализировать свои переживания, переосмыслить опыт, извлеченный из глубин подсознания. Данный психотерапевтический прием построен на теории проективных представлений, уходящих в психоанализ. Вот основные мотивы для визуализации:

- опушка леса, луг, берег водоема (ручей, озеро, море) — исходный образ защищенности;
- прохождение вдоль ручья вниз или вверх по течению (символическое исследование своей жизни);
- подъем на гору, с вершины которой должен открыться вид на окружающий ландшафт (символ жизненной задачи);
- осмотр дома, хижины, строения (символ физической защиты);
- встреча со значимым лицом (мать, отец, опекуны-воспитатели) в реальном или символическом одеянии (отпечаток прошлой жизни, невыполненной интроекции);
- наблюдение за опушкой леса в ожидании появления животного существа, которое покажется из гущи и темноты леса (подсознательные страхи);
- яхта под парусом, на которой можно покататься, или ковер-самолет — полетать (мечты, фантазии);
- пещера, в которую можно по желанию войти с риском встретить знакомое или необычное существо (исследование собственного подсознания).

По окончании транса происходит беседа с клиентом, психотерапевт дает разъяснения относительно пережитых образов.

Метод легко осуществим, вне зависимости от глубины анализа оценивается практически всеми субъектами положительно. Особенно он эффективен в работе с детьми и лицами «творческой направленности». По моему мнению, метод стоит дополнить визуализациями желаемого будущего и наполнением себя энергией, оптимизмом и зарядом Удачи и Счастья.

Закончить тему трансовых методов хочется рекомендацией: в работе надо отсекай лишнее, всемерно избегать театральности, быть проще, понятней, честней.

Настанови з діагностики та лікування прогресивної атаксії

Прогресивна атаксія – група рідкісних і складних неврологічних розладів, про які медпрацівникам нерідко бракує знань. До вашої уваги представлено огляд рекомендацій щодо діагностування та лікування цього стану, розроблених групою підтримки пацієнтів з атаксією De Silva et al. у Великій Британії (Orphanet Journal of Rare Diseases, 2019; 14 (1): 51). Атаксія може бути симптомом багатьох поширених станів, однак дані настанови сфокусовані саме на прогресивній, зокрема спадковій атаксії Фрідрейха, ідіопатичній спорадичній мозковій атаксії та специфічних нейродегенеративних розладах.

Розвиток атаксії можуть спричиняти понад 100 різних розладів, що ускладнює діагностику. Хоча для більшості з них не існує симптом-модифікувальної терапії, багато аспектів таких станів піддаються лікуванню, а їхня ідентифікація є життєво важливою. Раннє виявлення та усунення тих небагатьох оборотних причин, про які відомо наразі, також мають першорядне значення. Більш ніж 30 фахівців Великої Британії з досвідом щодо різних аспектів діагностики та лікування атаксії зробили свій внесок у розробку поточних рекомендацій. Ґрунтуючись на даних літератури, у своїх галузях вони надали резюме, що включає оцінку терапевтичних заходів на основі наявних доказів із використанням критеріїв Міжнародної мережі керівництв (GIN).

Діагностика

Атаксія у дорослих може бути викликана серйозним неврологічним захворюванням. Надаючи первинну медичну допомогу, слід терміново направити пацієнта до спеціаліста з надання вторинної допомоги (невролога). Дітям із симптомами атаксії рекомендоване невідкладне педіатричне обстеження, яке зазвичай проводить місцевий фахівець, що може співпрацювати з дитячими неврологами, лікарями-генетиками та іншими спеціалістами.

Швидке прогресування (протягом тижнів чи місяців) може бути предиктором пріонової хвороби, мультисистемної атрофії або паранеопластичної патології. За таких випадків необхідне проведення термінового обстеження.

Симптоматичне лікування Спастичність

Для визначення типу лікування спастичності потрібні ретельна оцінка невролога та поради фізіотерапевта. Фізіотерапію слід розглядати як стратегію першої лінії. Якщо ця методика не дає видимих результатів, рекомендоване медикаментозне лікування. Хірургічне втручання є варіантом вибору, якщо ні фізіотерапія, ні фармакотерапія не дозволяють досягти позитивного ефекту.

За генералізованої спастичності варто розглянути застосування таких пероральних препаратів (порядок призначення зазвичай зумовлений профілем несприятливої дії та переносимості): баклофен, тизанідин, габапентин, клоназепам, дантролен натрію або діазепам. За фокальної спастичності необхідно направити пацієнта до спеціалізованої клініки для отримання внутрішньом'язових ін'єкцій ботулінічного токсину з наступним курсом фізіотерапії.

Тремор

Пацієнтам, які страждають на атаксію та тремор, слід запропонувати фармакотерапію такими препаратами (у наданому порядку): пропранолол, примідон, комбінація пропранололу та примідону, топірамат, клоназепам або габапентин. За надзвичайно виснажливих треморів, резистентних до фармакотерапії, доцільно розглянути направлення хворих до центру, який спеціалізується на функціональній нейрохірургії.

Дистонія

За фокальної дистонії слід призначати ін'єкції ботулотоксину. У разі генералізованої форми потрібно використовувати пероральні засоби, а за їхньої неефективності – хірургічне лікування. Пацієнтам із дистонічним тремором рекомендовано фізіотерапію та пероральні препарати. Якщо ж таке лікування виявиться неефективним, варто направити хворого для проведення хірургічного втручання.

Сколіоз

В осіб з атаксією Фрідрейха рекомендований регулярний моніторинг щодо можливого розвитку сколіозу. При його виявленні потрібно направити пацієнта до фізіотерапевта та спінального хірурга. Слід пильно спостерігати за хворими з легкою формою сколіозу; спінальний хірург має розглянути питання щодо ортезування. Осіб із тяжкою формою сколіозу необхідно направити на операцію з випрямлення хребта.

Біль

Для терапії болю доцільно застосовувати фізіо- та/або фармакотерапію. Препарати, призначення яких слід розглянути за невропатичного болю, включають: амітриптилін, нортриптилін, карбамазепін, прегабалін, габапентин та дулоксетин. Якщо біль сильний або обмежує щоденну діяльність, варто розглянути направлення пацієнта до спеціалізованого центру з лікування болю.

Ураження серця за атаксії Фрідрейха

Пацієнтів, у яких діагностовано атаксію Фрідрейха, слід направити до кардіолога для раннього спостереження за проблемами з серцем та ускладненнями. Фахівець має обстежувати таких хворих щонайменше два роки доти, доки не буде зафіксовано будь-яке серцево-судинне захворювання, а надалі принаймні щорічно, якщо проявляються ознаки безсимптомної патології.

Для діагностики та моніторингу змін міокарда слід використовувати трансторакальну ехокардіографію та електрокардіографію. З метою виявлення безсимптомних серцевих аритмій

або симптомів (серцебиття, задишка), пов'язаних з аритмією, рекомендоване холтеровське моніторування.

Дисфункція нижніх сечових шляхів

Щоб виключити поширені причини імперативних позивів та прискореного сечовипускання, слід провести дослідження на наявність інфекції сечовивідних шляхів та остаточний вміст сечі. Якщо результати в межах норми, необхідно перевірити інші поширені причини (наприклад, гіперплазія передміхурової залози).

Доцільно запропонувати пацієнтові зменшити споживання кофеїну, газованих напоїв та алкоголю, ознайомити з інформацією про користь регулярного сечовипускання, якщо це доречно. Режим споживання рідини має бути індивідуальним; рекомендовано вживати 1-2 л на добу, залежно від можливих супутніх серцево-судинних ускладнень. Окрім того, варто запропонувати комплекс вправ для зміцнення м'язів тазового дна; вони можуть бути корисними за легких симптомів.

Більшість осіб із гіперактивним сечовим міхуром потребують призначення антимускаринових препаратів, як-то толтеродин, оксibuтинін, пропіверин або соліфенацин. Рекомендовано з обережністю застосовувати антимускаринові засоби пацієнтам із серцево-судинними ускладненнями та/або когнітивними порушеннями. За наявності останніх слід розглянути використання більш селективних антимускаринових препаратів – хлориду тропію, дарифенацину.

Проблеми, пов'язані з шлунково-кишковим трактом

Пацієнтам із закрепами слід надати пропозиції щодо зміни способу життя, як-от дієти, споживання рідини та фізичної активності. За необхідності варто призначити проносні засоби. За імперативних позивів на дефекацію або нетримання калу доцільно розглянути направлення хворого на консультацію до фахівця.

Сексуальна дисфункція

У разі розвитку в пацієнтів чоловічої статі еректильної дисфункції, що потребує лікування, можна призначити інгібітори фосфодієстерази 5-го типу. Необхідно брати до уваги потреби хворих та ймовірні несприятливі наслідки (як-то гіпотензія). Слід з обережністю призначати ліки пацієнтам із серцево-судинною патологією; рекомендована консультація кардіолога.

Ковтання, дисфагія та надмірне слиновиділення

За симптомів дисфагії слід направити пацієнта до логопеда. Якщо дисфагія спричиняє зниження ваги, пацієнтові рекомендовано звернутися до дієтолога, щоб розглянути призначення харчових добавок. Якщо, незважаючи на призначення добавок, не вдається підтримувати споживання необхідної кількості калорій, для забезпечення повноцінного харчування може знадобитися черезшкірне введення поживних речовин.

Надмірне слиновиділення (сіалорея) зазвичай асоційоване з дисфагією; рекомендовано направити пацієнта до логопеда та призначити лікування сіалореї та густих виділень.

Проблеми зі слухом

Пацієнтам, які мають проблеми зі слухом, слід рекомендувати обстеження в отоларинголога. Якщо хворий страждає на атаксію та порушення спектра слухової невропатії, доцільно направити його на дослідження із застосуванням апарату частотної модуляції.

Симптоми з боку органів зору

Пацієнтам із ністагмом або осцилопсією рекомендовано призначити габапентин або баклофен. Осіб із диплопією варто направити до окуліста або нейроофтальмолога для відновлення монофокального зору із залученням призм. Погіршення зору у пацієнтів з атаксією потребує корекції відповідними засобами та, за необхідності, офіційної реєстрації інвалідності по зору.

Когнітивні порушення

За підозри на когнітивні порушення рекомендовано направляти пацієнтів до нейропсихологічного відділення. Хворим із підтвердженими когнітивними розладами необхідно застосовувати когнітивну реабілітацію. Доцільно контролювати перебіг когнітивних порушень, щоб повідомити про ймовірний прогноз.

Депресія та інші психіатричні симптоми

У багатьох випадках депресію можна лікувати на рівні надання первинної медичної допомоги, призначаючи відповідні медикаменти, консультування або когнітивну поведінкову терапію. За більш тяжких або складних випадків депресії та інших психіатричних симптомів рекомендовано направити пацієнта до психіатра/нейропсихіатра задля отримання вторинної (спеціалізованої) допомоги.

При лікуванні дорослих пацієнтів слід керуватися настановами Національного інституту охорони здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2009) щодо лікування депресії в осіб із хронічним соматичним розладом.

Успадкована епізодична атаксія

Пацієнтам з епізодичною атаксією потрібно дати поради щодо виявлення потенційних тригерів нападів та їхнього уникнення. Вони можуть включати стрес, вживання кофеїну та алкоголю, надмірні фізичні навантаження. При епізодичній атаксії 1-го та 2-го типу рекомендованим препаратом першої лінії є ацетазоламід (але не всі хворі відповідають на терапію цим засобом). Пацієнтів, які приймають ацетазоламід, слід попередити про важливість належної гідратації організму з метою запобігання утворенню ниркових каменів; у такому разі варто проводити періодичне ультразвукове дослідження сечовивідних шляхів. Якщо хворий має гіперчутливість до сульфонамідів, необхідно спостерігати за його станом під час лікування. Якщо ацетазоламід не сприяє поліпшенню стану пацієнта з епізодичною атаксією 2-го типу, слід розглянути можливість призначення 4-амінопіридину як варіанта лікування другої лінії. При епізодичній атаксії 1-го типу карбамазепін, фенітоїн або ламотриджин можна розглянути як стратегію другої лінії.

Атаксія, що підлягає лікуванню Глютеніа атаксія

Слід перевірити наявність чутливості до глютену в пацієнтів з ідіопатичною мозочковою атаксією. Якщо є нагода, варто розглянути застосування тесту на антитіла проти TG6, який може бути чутливішим методом для виявлення глютеніа атаксії. Хворим, які страждають на атаксію з/без ентеропатії, щодо яких отримано серологічні докази чутливості до глютену, потрібно негайно починати безглютену дієту. Цим пацієнтам необхідно надати дієтологічні поради та попередити про важливість їх чіткого дотримання. Рекомендований ретельний моніторинг; тестування слід проводити через 6-місячні інтервали, щоб забезпечити усунення антигліадинових антитіл.

Атаксія з дефіцитом вітаміну E

При атаксії з дефіцитом вітаміну E, або абеталіпопротеїнемією пацієнтам слід призначати препарати вітаміну E.

Атаксія з дефіцитом вітаміну B₁₂

У разі наявності атаксії з дефіцитом вітаміну B₁₂ хворим потрібно застосовувати препарати групи B₁₂.

Атаксія з дефіцитом коензиму Q₁₀

При атаксії з дефіцитом убіхінону пацієнтам слід призначати препарати з коензимом Q₁₀. Якщо у хворого діагностовано атаксію з окоруховими порушеннями 1-го типу, також варто розглянути терапію коферментом Q₁₀.

Церебротендинозний ксантоматоз

За такого порушення рекомендовано провести оперативну діагностику й розпочати лікування препаратом хенодезокси-холевої кислоти.

Хвороба Німана – Піка типу C

Як зазначено у поточних рекомендаціях, якщо результати клінічних досліджень свідчать про наявність у пацієнта хвороби Німана – Піка типу C, доцільно провести діагностичні тести. Оскільки цей розлад піддається лікуванню, важливо вчасно встановити діагноз. За підтвердження патології слід негайно направити хворого до спеціаліста для забезпечення належної терапії. Фармакотерапія, що рекомендована як для дорослих, так і для дітей, передбачає використання міглустату – препарату, доступного у спеціалізованих центрах.

Терапія атаксії у негіатричних пацієнтів

За наявності у дитини дефіциту транспортера глюкози 1 лікування полягає в дотриманні кетогенної дієти. У разі гіпобеталіпопротеїнемії помірної тяжкості терапія може передбачати зменшення частки жиру в раціоні пацієнта та призначення препаратів вітаміну E. Якщо діагностовано хворобу Хартнупа, слід розглянути застосування нікотинамідів або дотримання дієти, багатой на триптофан. Варто наголосити пацієнтові на важливості дієти з високим вмістом білка, уникати різкого впливу сонячних променів та використання фотосенсибілізуювальних засобів. За дефіциту біотінідази лікування полягає у призначенні препаратів біотину. Якщо виявлений дефіцит пірувату, слід розглянути використання препаратів тіаміну, карнітину або ліпосової кислоти та поради пацієнтові дотримуватися кетогенної дієти. Якщо атаксію можна віднести до такої, що викликана органічними причинами, рекомендовано поради хворому пройти нейрохірургічне лікування.

Паліативна допомога

Паліативна допомога є важливим елементом комплексного догляду за особами, які живуть із невиліковними станами, та підтримки членів їхніх сімей. Вона має бути спрямована на запобігання стражданням пацієнта та їхнє полегшення шляхом раннього виявлення, всебічної оцінки й лікування проявів болю та інших ускладнень (включно з соматичною, психосоціальною та духовною сферами). Коли це доречно, паліативна допомога включає догляд за пацієнтами у термінальній стадії захворювання.

Підготувала **Наталія Купко**



*Мановні друзі,
колеги та партнери!*

*Прийміть наші щирі вітання
з Новим 2020 роком та Різдвом Христовим!*

*Нехай феєрія новорічних дзвонів, мерехтіння барвистих
вогників і магія різдвяних пісень подарують вам
піднесений настрій на всі зимові свята!*

*Бажаємо, щоб новий рік був неодмінно багатим на гарні
новини, яскраві події та вибухові емоції, а нестримна
енергія й творча наснага супроводжують день у день.*

*Зичимо вам міцного здоров'я, родинного щастя,
затишку й достатку! Хай майбутнє осяє зірка миру,
спокою та процвітання, а серця повняться радістю
і вірою у власні сили та зміни на краще.*

*Маємо надію, що чари новорічних і різдвяних
свят допоможуть здійснитися вашими
найзаповітнішими мріями та бажаннями!*

*З глибокою повагою та найщирішими вітаннями
колектив редакції медичної газети «Здоров'я України»,
тематичного номера
«Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»*

Еголанза

оланзапін

ЖИТТЯ БЕЗ ЧОРНИХ СМУГ



**Лікування маніакальних
епізодів помірного
та тяжкого ступеня**

**Профілактика
повторних нападів
у пацієнтів з біполярними
розладами, у яких було
отримано позитивну
відповідь при лікуванні
манії оланзапіном***

*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

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

