Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Неврологія
Психіатрія
Психотерапія

№ 2 (53)
травень 2020 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633

Доктор медичних наук, професор
Олена Товажнянська

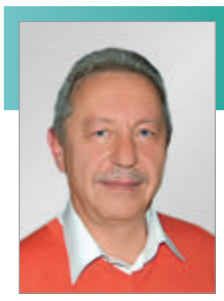
Запаморочення: дві сторони одного симптому

Читайте на сторінці **3**

Доктор медичних наук, професор
Володимир Коростій

Пацієнт із психічним розладом у практиці лікаря-невролога: поради психіатра

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук, професор
Сергій Московко

Догляд та лікування в гострому періоді інсульту: необхідне, достатнє та межі дозволеного

Читайте на сторінці **23**

Доктор медичних наук
Сергій Стаднік

Неврологічні ускладнення коронавірусної інфекції

Читайте на сторінці **26**

Доктор медичних наук, професор
Михайло Орос

Абузусний головний біль: диференційна діагностика й тактика лікування

Читайте на сторінці **41**

АКТОВЕГІН

Takeda

Потужний універсальний антигіпоксант[1]

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень і деменції[2]
- Для терапії діабетичної полінейропатії[2]
- 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: депротеїнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 40 мг сухої маси; *Таблетки* – 1 таблетка містить: депротеїнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 200 мг сухої маси. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції. Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. *Розчин для ін'єкції.* Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузій при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: *з боку імунної системи та шкіри* – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, 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, блідість 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 задухи; *з боку нервової системи* – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; *з боку кістково-м'язової системи* – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01 від 21.09.2015, №UA/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** *Розчин для ін'єкції.* ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника Такеда Австрія ГмбХ, Австрія). *Таблетки.* ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. 1. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger 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 «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/AVG/1119/0087

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Тематичний номер
Виходить 4 рази на рік

Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення[1]

Дименгідринат + цинаризин

№1 у Німеччині[2]

ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення[4]

- Швидка дія [4,5,*]
- **№1** у Німеччині [2]
- Ефективніший за бетагістин та інші препарати [4]
- Добре переноситься [3,4]

По

1 таб.

3 рази на день[1]

* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.
2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Евро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017
3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov: 18 (5): 355-368.
4. Trinus K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec: 4 (35): 3,6-8.
5. Scholtz et al., Clin Drug Investig, 2012; 32(6): 387-399

АРЛЕВЕРТ® . 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;
Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. ***Показання.*** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. ***Протипоказання.*** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. ***Спосіб застосування та дози.*** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. ***Побічні реакції.*** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.
Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник .**Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрасе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.
За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.
Представнцтво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: Київ, вул. Березняківска, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-01-2020_V1_Poster. Затверджено 03.04.2020.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Запаморочення: дві сторони одного симптому

Запаморочення, що є однією з частих скарг у практиці лікаря-невролога, може бути симптомом близько 80 захворювань. Тому необхідно диференціювати тип запаморочення і першочергово визначити, чи є воно системним (вестибулярним), чи несистемним. У межах науково-практичної фахової школи-семінару «Клініко-практичні аспекти в сучасній неврології», що відбулася 12 травня 2020 р. у режимі онлайн, завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, д. мед. н., професорка Олена Леонідівна Товажнянська розповіла про загальні підходи до діагностики вестибулярного запаморочення та можливі варіанти фармакотерапії. Представляємо до вашої уваги огляд цієї доповіді.

О.Л. Товажнянська

Доповідачка нагадала, що запаморочення – суб'єктивна скарга, при описі якої пацієнти мають на увазі дуже різноманітні стани. Це можуть бути відчуття обертання та переворотів усередині голови, нестійкості, кидання в боки аж до падінь, качання, «плавання» голови, порушення координації рухів, хисткості, «падіння в безодню», «ґрунту, що тікає з-під ніг», слабкості в ногах тощо. Клінічне значення має розділення запаморочення на системне (істинне, або вестибулярне), яке є симптомом патології вестибулярної системи, та несистемне (невестибулярне).

При несистемному запамороченні змінюється сприйняття простору, руху та часу, що супроводжується нестійкістю в ногах, порушенням рівноваги, відчуттям близької втрати свідомості, потемнінням в очах. Причиною несистемного запаморочення можуть бути захворювання або травми ЦНС, депресія, стрес, перевтома.

При системному запамороченні (або вертиго) хворого непокоїть ілюзія руху, якого не існує. Він скаржиться на відчуття обертання навколишніх предметів або власного тіла в тій чи іній площині. Причиною системного запаморочення є ушкодження структур вестибулярної системи. Залежно від рівня ураження виділяють периферичні та центральні вестибулярні синдроми. В основі перших може лежати патологія структур внутрішнього вуха, вестибулярного ганглію, вестибулярної порції VIII нерва. На центральному рівні уражаються: вестибулярні ядра та центральні вестибулярні шляхи, спинний, довгастий і середній мозок, підкірково-діенцефальні відділи та міст мозку. Також можливе поєднання центральних і периферичних уражень.

Для визначення того, центральні або периферичні пошкодження є причиною вестибулярного запаморочення, може бути застосований простий окуломоторний тест HINTS. Перша частина HINTS – поштовховий тест голови. Його результат вважають позитивним і таким, що свідчить про периферичне запаморочення, якщо має місце значна затримка із корегувальними саккадами при швидкій ротації голови у бік ураження. Негативний результат – відсутність корегувальних саккад – може вказувати на центральне запаморочення. Друга частина HINTS – оцінка ністагму. Односпрямований горизонтальний ністагм, який завжди має швидку фазу в одному й тому ж напрямку та підсилюється, якщо пацієнт дивиться у бік швидкої фази, свідчить про периферичне запаморочення, тоді як двоспрямований (швидкий компонент вправо при погляді вправо та вліво при погляді вліво), вертикальний або торсіонний – про центральне. Третя частина HINTS – оцінка відхилення одного очного яблука під час прикривання іншого ока долонею з наступною корекцією після відкривання ока. Наявність такого відхилення свідчить про церебральні ураження, а відсутність – про периферичні причини запаморочення.

Якщо окуломоторний тест HINTS виявляє у пацієнта негативний результат поштовхового тесту голови, горизонтальний ністагм із напрямком швидкого компонента, що змінюється, а також відхилення положення очних яблук, є підстави запідозрити інсульт у вертебробазилярному басейні навіть за початкових негативних даних магнітно-резонансної томографії (МРТ). За результатами дослідження J.C. Kattah et al. (2009), у перші 24 год після інсульту тест HINTS є чутливішим, ніж МРТ, при цьому чутливість HINTS становить 96-100%, а специфічність – 96-98%.

Професорка О.Л. Товажнянська зазначила, що з ураженням периферичного відділу вестибулярного аналізатора пов'язані такі патології, як хвороба Мен'єра, доброякісне пароксизмальне позиційне запаморочення (ДППЗ), вестибулярний нейроніт, гострий лабіринтит, гостре порушення кровообігу у внутрішній слуховій артерії, невринома VIII черепного нерва. Лекторка детальніше зупинилася на найпоширенішій із зазначених патологій – ДППЗ. Його причина – подразнення рецептора вестибулярного апарату камінчиками, або отолітами, які містяться у півколових каналах внутрішнього вуха чи купулі (каналолітіаз, купулолітіаз). Основні ознаки ДППЗ – пароксизмальність та позиційність. Для нього характерні:

- виникнення сильного запаморочення та ністагму протягом <1 хв при зміні положення голови (перевертанні в ліжку, нахилі або повороті голови вбік чи закиданні голови);
- запаморочення найбільш виражене при положенні ураженим вухом донизу;
- напад запаморочення триває 20-30 с, може супроводжуватися сильною нудотою або блюванням, слабкістю; слух не страждає; між нападами симптоматика не виражена;
- напади запаморочення інколи виникають серіями, а потім на деякий час зникають.

Для діагностики ДППЗ проводять позиційні тести, зокрема пробу Дікса – Холлпайка. Пацієнта саджають на кушетку і повертають голову на 45° у досліджуваний бік. Потім його укладають на спину, зберігаючи поворот голови, і закидають голову назад, щоб вона трохи звисала над краєм кушетки. Тест вважається позитивним, якщо в положенні лежачи після латентного періоду (1-15 с) з'являються запаморочення і вертикальний ністагм вгору з ротаторним компонентом у напрямку того вуха, що нижче. Процедуру повторюють із поворотом голови в інший бік.

Лекторка привернула увагу слухачів ще до одного захворювання, ядром симптоматики якого є гостре вестибулярне запаморочення – вестибулярного нейроніту. За цієї патології запаморочення може супроводжуватися нудотою, блюванням та ністагмом, який має особливі характеристики. Ністагм переважно горизонтальний, а його швидкий компонент завжди спрямований у бік ураження; він не змінює напрямку залежно від напрямку руху очних яблук. Причини розвитку вестибулярного нейроніту не завжди легко визначити, часто підозрюють вірусну інфекцію.

У випадках центральних уражень, що характеризуються запамороченням, останнє є не єдиним проявом. Так, інсульт, транзиторні ішемічні атаки, розсіяний склероз, пухлина мосто-мозочкового кута, окрім запаморочення, супроводжуються іншими неврологічними симптомами, наявність яких допомагає встановити первинне захворювання.

О.Л. Товажнянська зазначила, що гостра та хронічна цереброваскулярна патологія є найпоширенішою причиною запаморочення – як системного, так і несистемного. Системне запаморочення виникає при ішемії вестибулярних ядер, розташованих у стовбурі мозку, тоді як периферичне може бути пов'язане із недостатністю кровопостачання у дрібних артеріях, що живлять лабіринт та VIII нерв.

Діагностика запаморочення включає отоневрологічне та традиційне неврологічне обстеження, МРТ головного мозку й шийного відділу; за підозри на цереброваскулярну недостатність – дослідження церебральної гемодинаміки (доплерографія, ангіографія), а також застосування низки методів нейровізуалізації (комп'ютерна томографія, МРТ, зокрема з імпульсними послідовностями FIESTA). Згідно з рекомендаціями Американської колегії радіологів (ACR, 2018), усі варіанти системного запаморочення потребують верифікації з використанням МРТ. Для верифікації периферичного вертиго потрібні дані комп'ютерної томографії скроневих кісток.

Лекторка зазначила, що для фармакотерапії системного запаморочення сьогодні використовують декілька груп ліків, зокрема вестибулярні супресанти, препарати, що стимулюють центральну вестибулярну компенсацію, протиблювотні засоби (для полегшення супутньої симптоматики). Також є можливість скористатися перевагами комбінованих препаратів: вони поліпшують комплаєнс та, завдяки синергічній дії компонентів, дозволяють знизити дозування при збереженні терапевтичної ефективності. Доповідачка нагадала про комбінований лікарський засіб для терапії запаморочення, ефективність та безпека якого були доведені в численних рандомізованих клінічних дослідженнях, – Арлеверт. Діючими складовими препарату в формі таблеток є цинаризин та дименгідринат (по 20 і 40 мг відповідно) – компоненти, які впливають на різні аспекти запаморочення, щодо яких накопичено значний досвід застосування у лікуванні цієї патології. Так, цинаризин блокує вхід кальцію у вестибулярні сенсорні клітини та вивільнення глутамату в синапсі, гальмуючи передачу нервового імпульсу від перезбуджених сенсорних клітин до вестибулярних ядер. Таким чином, цинаризин впливає переважно на периферичну вестибулярну систему. Дименгідринат діє як антигістамінний засіб з антихолінергічною (М-холіноблокувальною) активністю, якому притаманна парасимпатолітична та пригнічувальна дія на ЦНС. Впливаючи на хеморецепторну тригерну зону в ділянці четвертого шлуночка, він інгібує запаморочення, нудоту, позиви до блювання. Отже, дименгідринат діє переважно на центральну вестибулярну систему.

Цікавий феномен описали D. Shremmer et al. (1999): застосування комбінації низьких доз цинаризину та дименгідринату (20/40 мг двічі на день) дозволяє підвищити ефективність лікування запаморочення в 1,8 раза порівняно із застосуванням монопрепаратів у стандартних дозах (50 мг цинаризину двічі на день, 100 мг дименгідринату двічі на день) (рисунок). Очевидно, що зниження ефективної дози лікарських засобів сприяє підвищенню безпеки лікування.

У дослідженні V. Otto et al. (2008) лікування впродовж чотирьох тижнів комбінацією цинаризину та дименгідринату (20/40 мг тричі на день) виявилося у 3,5 рази ефективнішим за терапію бетагістином у дозі 12 мг тричі на день (порівнювали бали за шкалою оцінки симптомів запаморочення).

A.W. Scholtz et al. (2016) провели дослідження ефективності комбінації цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) в умовах реальної клінічної практики при залученні 1275 пацієнтів із 433 медичних практик Німеччини. Близько третини учасників раніше приймали інші препарати для лікування запаморочення (гомеопатичні засоби, бетагістин, гінкго білоба тощо), але вони були скасовані через неефективність. Комбінацію цинаризину й дименгідринату 90% учасників отримували тричі на день, 9% – двічі на день; медіанний період спостереження становив шість тижнів. Ефективність лікування фіксували за зміною оцінки згідно з валідованою шкалою симптомів запаморочення.

На момент заключного візиту загальна ефективність терапії була оцінена як дуже висока у 40% пацієнтів (практично повне купірування симптомів) та висока – у 45% (значне зменшення симптомів); поліпшення відсутнє або ж було незначущим у 2 і 13% хворих відповідно. Погіршення симптомів не спостерігалося у жодному випадку. За результатами клінічних досліджень та даних реальної клінічної практики, комбінація цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) забезпечує швидке полегшення симптомів та може розглядатися як засіб першої лінії у лікуванні запаморочення, зокрема на етапі до встановлення повного діагнозу (Scholtz et al., 2016).

На завершення лекторка приділила увагу реабілітаційним заходам у пацієнтів із запамороченням. Так, якомога раніше (одразу після купірування епізоду гострого запаморочення, бажано не пізніше першого тижня захворювання) рекомендовано починати вестибулярну гімнастику, що стимулює вестибулярну компенсацію та прискорює відновлення. Гімнастика при вестибулярних розладах має включати чотири групи вправ: для стабілізації погляду, тренування постуральної стійкості та ходи, стимуляції сенсорного заміщення та досягнення габітуації (стійкого зменшення реакції на повторюваний стимул).

Підготувала ***Тетяна Ткаченко***

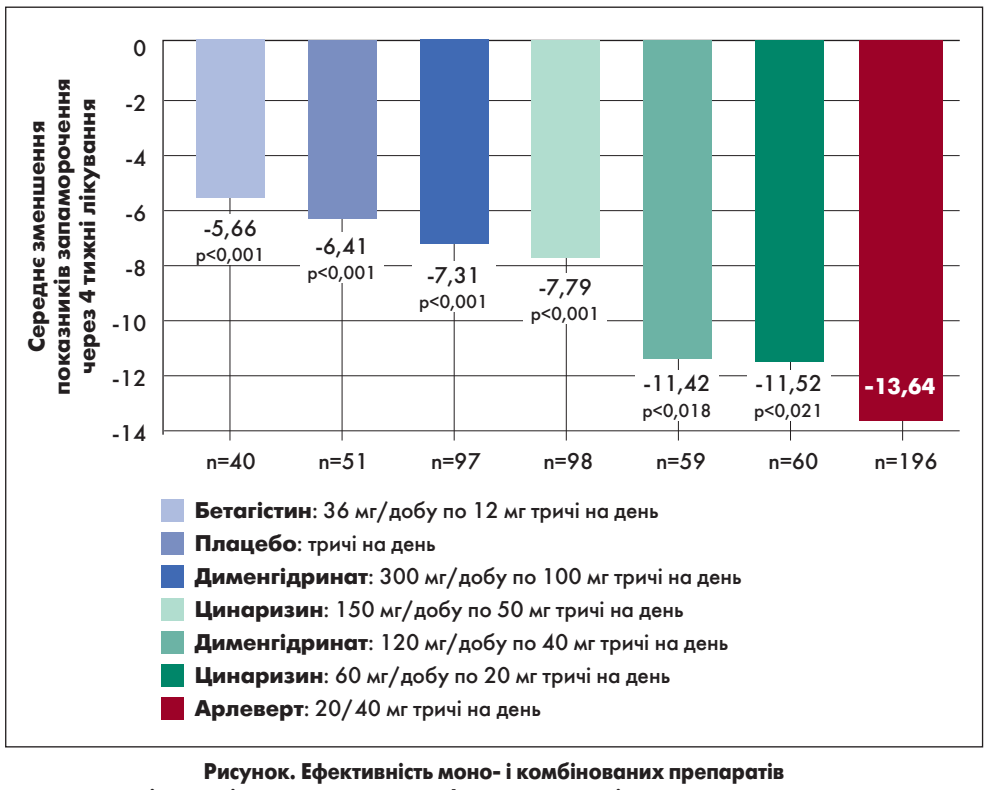
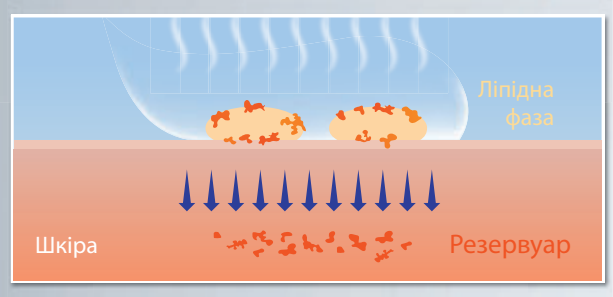
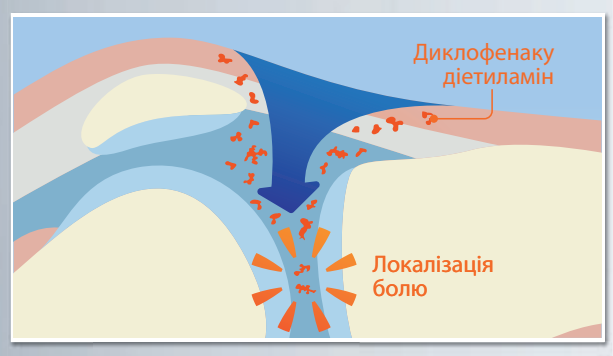


Рисунок. Ефективність моно- і комбінованих препаратів у лікуванні центрального, периферичного та змішаного запаморочення

Примітка: Адаптовано за D. Shremmer et al., 1999.

Полегшення хронічного болю на **цілий день**[1,2]





Форма випуску: емульгель для зовнішнього застосування

- Комбінація емульсії та гелю сприяє швидкому поглинаннюзасобу шкірою[3,4]

Містить підсилювач крізьшкірного проникнення

- Допомагає збільшити швидкість проникнення діючої речовини крізь шкіру[5-8]

Допомагає полегшити навіть сильний біль на тривалий час

- Вольтарен Форте діє прямо на суглоб та зменшує біль до 12 годин саме там, де потрібно[2,9]

Радість руху

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Посилання:
1.Med. Sci. Sports Exerc, Predel et al. 2012. 2. біль у суглобах при остеоартриті. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32 %. Р.П. № UA 1811/01/02 від 22.02.2019. 3. Ajazuddin AA, et al. J Control Release 2013;171:122–32. 4. Zacher J,et al. Curr Med Res Opin 2008;24:925–50. 5. Novartis. Voltaren Emulgel 2% with Various Oleyl Alcohol Content (0.5, 0.75 and 1.0%) and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2012. 6. Novartis. Diclofenac: Voltaren Emulgel Extra Strength 2% and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2011. 7. Irish Health Products Regulatory Authority. Public Assessment Report for Voltarol Emulgel Extra Strength 2%, 2016. Available at: https://www.hpra.ie/img/uploaded/ swedocuments/LicenseSPC_PA0030-045-003_12022016125054.pdf. 8. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voltaren® Emulgel® Prescribing Information. 9. Brune K. Curr Med Res Opin 2007;23:2985–95. Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32 %. Р.П. № UA/1811/01/02 від 22.02.2019. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини,1-В. Тел. (044) 585-51-85, e-mail: oax70065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK.

©2020 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформаційний матеріал №CHUKR/CHVOLT/0026/18. Дата виготовлення матеріалу: травень 2020 р.

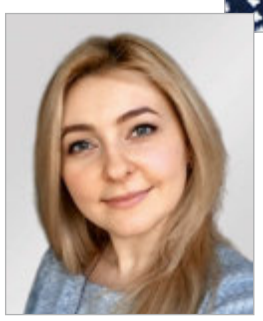
І.А. Марценковський, І.І. Марценковська, І.Ф. Здорик, ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ

Проблеми охорони психічного здоров'я, зумовлені пандемією COVID-19

COVID-19 – вірусне захворювання, яке у більшості випадків викликає лихоманку, відчуття втоми, біль у горлі, кашель, а за тяжчого перебігу – задишку та дихальний дистрес. Наразі також відомо, що COVID-19 може вражати клітини за межами дихальних шляхів і спричиняти розвиток широкого спектра симптомів – від шлунково-кишкових (діарею, нудоту) та серцево-судинних до неврологічних і психічних.

І.А. Марценковський

І.І. Марценковська



І.Ф. Здорик

У кількох останніх дослідженнях виявлено наявність неврологічних симптомів в осіб із коронавірусною хворобою. Зокрема, описані пацієнти з синдромом Гієна – Барре (гострою автоімунною полірадикулоневропатією з м'язовою слабкістю, млявими парезами, порушенням чутливості, вегетативними розладами) [4]. В інших публікаціях висвітлені випадки тяжкого енцефаліту із запаленням та набряком мозку, а також інсультів у здорових молодих людей з іншими легкими проявами коронавірусного захворювання [5-6].

Поширеності неврологічних розладів у пацієнтів із COVID-19 присвячені також масштабніші дослідження, проведені в уражених пандемією Китаї та Франції. Було продемонстровано, що в 36% осіб із коронавірусною інфекцією виявлені неврологічні симптоми. У більшості хворих вони були легкими, мали місце скарги на головний біль, запаморочення, рідше зустрічалися більш специфічні та тяжкі прояви, як-то втрата нюху чи смаку, м'язова слабкість, інсульти, судоми та галюцинації [3]. У разі тяжкого перебігу коронавірусної хвороби неврологічні симптоми спостерігалися в 46-84% випадків. На додачу, були описані порушення свідомості, рухових функцій і позної регуляції, дезорієнтація, неуважність, та виявлено, що вони зберігалися після одужання [3, 7].

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) не є унікальним респіраторним вірусом, здатним уражати мозок. Грип, кір і респіраторно-синцитіальні віруси можуть, зокрема, інфікувати головний, спинний мозок, периферичну нервову систему та викликати їхнє ураження.

Протягом майже трьох десятиліть відомо, що коронавіруси HCoV є нейроінвазивними та нейротропними і можуть спричиняти надмірну активацію імунної системи, частково беручи участь в активації аутоімунних реакцій до нейронів мозку, та викликати енцефаліт у чутливих пацієнтів. Окрім того, було показано, що в мишачій центральній нервовій системі нейрони – основна мішень інфекції, яка призводила до їхньої дегенерації та наступної загибелі. Доведено, що глікопротеїн (S) вірусної поверхні є важливим фактором нейродегенеративного процесу [8].

Психічні розлади підвищують ризик інфекційних захворювань та ускладнень пневмоніями. Наразі невідомо, наскільки часто гострий респіраторний дистрес-синдром зустрічається у психічно хворих на коронавірусну інфекцію [9].

Існує занепокоєння щодо впливу психічних розладів на зростання поширення коронавірусного захворювання. Підвищену вірогідність зараження пов'язують із когнітивними порушеннями у дефектних хворих, недостатньою обізнаністю пацієнтів про ризик інфікування, нездатністю дотримуватися гігієнічних правил, браком зусиль щодо особистого захисту, а також скупченістю хворих у психіатричних відділеннях та інтернатах [10].

Після зараження і маніфестації COVID-19, зокрема, у разі виникнення тяжкого гострого респіраторного синдрому, особи із психічними розладами стикатимуться зі значними перешкодами при отриманні доступу до своєчасних медичних послуг через дискримінацію, пов'язану із психічною хворобою в медичних установах. Наявність супутніх психічних розладів зробить лікування коронавірусу складнішим, потенційно менш ефективним і небезпечнішим для медичного персоналу [11].

Протягом багатьох років дослідники вже були обізнані про несприятливий вплив соціальної ізоляції на психічне здоров'я, частоту органних патологій, таких як ішемічна хвороба серця та інсульт, і ризик смертності. Але COVID-19 викликав найбільшу насильницьку ізоляцію в історії людства. Тому прогнозувати, яке значення це матиме для психічного здоров'я, надзвичайно важко [12-14].

Інститут епідеміології та охорони здоров'я Університетського коледжу Лондона (Велика Британія) повідомив про широкомасштабне британське дослідження впливу COVID-19 на психічне здоров'я.

Пандемія COVID-19 викликала зростання рівня тривоги й депресії у суспільстві. Особи із психічними розладами часто реагують на ситуацію хронічної фрустрації, депресивну налаштованість родичів та оточення, панічні настрої в суспільстві, що поширюються засобами масової інформації появою чи посиленням тривоги і страхів. Це може призвести до рецидивів та загострень психотичних захворювань, самоушкоджувальної та суїцидальної поведінки.

Більшість людей із розладами психіки потребують регулярних амбулаторних візитів для оцінки змін стану і призначення лікарських засобів. В умовах карантину та несвоєчасного реформування системи психіатричної допомоги такі консультації в Україні стали менш частими і доступними.

У країнах, охоплених пандемією COVID-19, спостерігається стрімке скорочення психіатричних ліжок та обсягів психіатричної допомоги. Зокрема, кількість психіатричних ліжок у Мадриді (Іспанія) стрімко зменшилася більш ніж на 60%. У багатьох великих університетських лікарнях зачинилися стаціонарні психіатричні відділення, майже всі ліжка були звільнені для осіб із COVID-19. Денні сервіси, реабілітаційні відділення для психіатричних хворих у громаді також закриті. Частка пацієнтів, які отримують амбулаторні психіатричні обстеження та втручання, скоротилася на 75% [15].

У Греції зменшення доступності психіатричної допомоги обтяжене додатковим тягарем проблеми із психічним здоров'ям біженців. Грецькі дослідники виявили майже в чотири рази вищий рівень психіатричних діагнозів у біженців порівняно з місцевими мешканцями [16].

Як повідомив Деніс Угрін (Королівський коледж Лондона, Велика Британія), понад 50% ліжок у психіатричних клініках Лондона у розпал епідемії залишаються порожніми, а брак контактів споживачів психіатричних послуг із лікарями компенсується стрімким розвитком телемедицини. В умовах карантину в місті зареєстроване збільшення кількості випадків знущання та насильства над дітьми у соціально дезадаптованих родинах, суїцидів та самоушкоджувальної поведінки у дітей із розладами психіки, які відчувають гострий брак підтримки з боку соціальних служб та амбулаторних програм [17].

За даними МОЗ України (на початок 2019 р.), у нашій країні працювали 58 психіатричних лікарень та 24 наркологічні стаціонарні заклади (22 диспансери зі стаціонаром і 2 лікарні) з 26 915 психіатричними ліжками та 3371 наркологічним. Середній термін перебування у психіатричному стаціонарі становив 48,7 дня, наркологічному – 12,3. В умовах епідемії та карантину були припинені планові госпіталізації хворих, і завантаженість психіатричних ліжок зменшилася на 50-70%. Психіатричні послуги, які надавалися амбулаторною мережею, скоротилися більш ніж на 70%. Ситуація ускладнилася другим етапом медичної реформи, реорганізацією спеціалізованих медичних закладів. За даними Асоціації психіатрів України, відповідно до обсягів наявного фінансування Національної служби здоров'я України, у психіатричних лікарнях очікується масове звільнення працівників: планується скорочення 3164 штатних посад, під загрозою втратити роботу опинилися 2446 фізичних осіб (169 лікарів-психіатрів, 188 медичних сестер, 309 молодших медичних сестер та 119 інших фахівців, серед яких психологи).

Вже зараз дитяча психіатрична допомога стала майже недоступною. Існує ризик, що частина психіатричних інвалідів опиниться на вулиці. Ще небезпечнішим є можливе зниження доступності сучасних психотропних засобів – як в аптечній мережі, так і тих, що пацієнти отримували безкоштовно в межах програм централізованих закупівель.

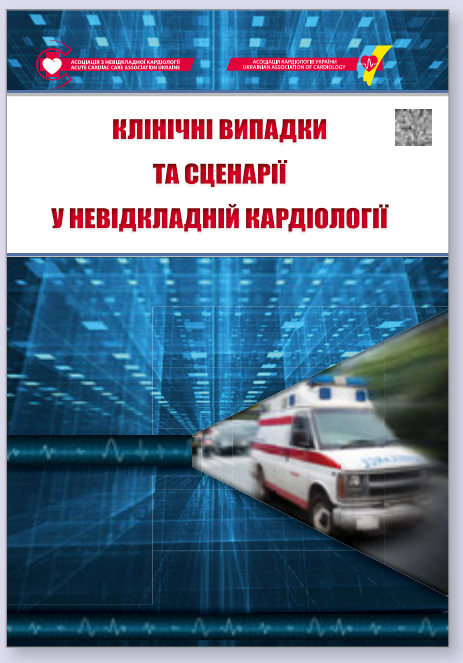
Література

1. Zhu J., Ji P., Pang J., Zhong Z., Li H., He C. et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis // Journal of Medical Virology. – 2020.
2. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review // JAMA Cardiology. – 2020.
3. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurology. – 2020.
4. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni M.G. et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 // New England Journal of Medicine. – 2020.
5. Zhou L., Zhang M., Wang J., Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system // Travel Medicine and Infectious Disease. – 2020. – 101642-101642.
6. Santacroce L., Charitos I.A., Del Prete R. COVID-19 in Italy: an overview from the first case to date // Electron J Gen Med. – 2020. – 17 (6). – em235.
7. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // New England Journal of Medicine. – 2020.
8. Desforges M., Le Coupanec A., Brison É., Meessen-Pinard M., Talbot P.J. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans // In Infectious Diseases and Nanomedicine I. – 2014. – P. 75-96.
9. Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies // Thorax. – 2013. – 68 (2). – P. 171-176.
10. Yao H., Chen J.H., Xu Y.F. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic // The Lancet Psychiatry. – 2020. – 7 (4). – e21.
11. Sartorious N. Comorbidity of mental and physical diseases: a main challenge for medicine of the 21st century // Shanghai archives of psychiatry. – 2013. – 25 (2). – P. 68.
12. Valtorta N.K., Kanaan M., Gilbody S., Ronzi S., Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies // Heart. – 2016. – 102 (13). – P. 1009-1016.
13. Holt-Lunstad J., Smith T.B., Baker M., Harris T., Stephenson, D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review // Perspectives on Psychological Science. – 2015. – 10 (2). – P. 227-237.
14. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence // The Lancet. – 2020.
15. Arango C. Lessons learned from the coronavirus health crisis in Madrid, Spain: How COVID-19 has changed our lives in the last two weeks // Biological Psychiatry. – 2020.
16. Júnior J.G., de Sales J.P., Moreira M.M., Pinheiro W.R., Lima C.K.T., Neto M.L.R. A crisis within the crisis: The mental health situation of refugees in the world during the 2019 cjronovirus (2019-nCov) outbreak // Psychiatry Research. – 2020. – 113000.
17. Вебінар «Досвід британських медиків у протидії COVID-19: що спрацювало, а що ні?»; https://youtu.be/zhMQ1pIOrEQ.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



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 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.

Це видання 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

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Запаморочення: дві сторони одного симптому . . . 3

Поширеність хвороби Помпе у пацієнтів із підвищенням активності креатинкінази та слабкістю м'язів кінцівок . . . 13

Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування . . . 14

Можливі причини порушення ходи у неврологічного пацієнта: аналіз клінічного випадку . . . 17

Вторинна профілактика інсульту: мультимодальні ефекти трифлузалу . . . 25

Епілепсія в осіб похилого віку та лікування епілепсії після хірургічних втручань . . . 28

Найголовніше про розсіяний склероз . . . 34

Астенія – супутниця нервових розладів у коморбідних пацієнтів
М.М. Орос . . . 37

Хвороба Паркінсона та поведінкові розлади при деменції . . . 38

Абузусний головний біль: диференційна діагностика й тактика лікування . . . 41

Місце В-вітамінних комплексів у лікуванні больового синдрому . . . 42

Обмін сучасним досвідом щодо терапії когнітивних розладів, невропатій та черепно-мозкових травм . . . 43

Немедикаментозні підходи до профілактики та лікування когнітивних розладів
С.М. Стаднік . . . 50

Лечение пациентов с болезнью малых сосудов мозга: потенциал применения Цеброфита . . . 52

ПСИХІАТРІЯ

Розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю: Ferrari з потужним двигуном і гальмами від велосипеда . . . 20

Ефективність ін'єкційних антипсихотиків тривалої дії при лікуванні пацієнтів із розладами шизофренічного спектра у реальних клінічних умовах . . . 33

Вибір ефективної антипсихотичної терапії для боротьби з позитивними та негативними симптомами шизофренії . . . 46

Лікування пацієнтів із біполярним афективним розладом . . . 53

ПСИХОТЕРАПІЯ

Симптом-специфическая эффективность антидепрессантов в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией в лечении депрессии . . . 48

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Проблеми охорони психічного здоров'я, зумовлені пандемією COVID-19
І.А. Марценковський, І.І. Марценковська, І.Ф. Здорик . . . 5

Хвороба Фабрі: відкриття дерматологів, досліджують неврологи . . . 11

Пацієнт із психічним розладом у практиці лікаря-невролога: поради психіатра . . . 18

Неврологічні ускладнення коронавірусної інфекції
С.М. Стаднік . . . 26

COVID-19 та психічне здоров'я: можливості допомоги . . . 30

ІНСУЛЬТ

Догляд та лікування в гострому періоді інсульту: необхідне, достатнє та межі дозволеного
С.П. Московко . . . 23

Життя з РРРС схоже на постійну боротьбу з бурею

Розраховуйте на стабільну ефективність та безпеку препарату Обаджіо® для вгамування бурі[1-5]

Раз на добу
ОБАДЖІО
(терифлуномід) 14 мг таблетки

· ОБАДЖІО® – препарат у формі таблеток, що приймається раз на день для терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.

· ОБАДЖІО® забезпечує значне і стабільне зменшення частоти рецидивів, сповільнює прогресування інвалідизації та поліпшує показники активності хвороби за даними МРТ. Загалом препарат переноситься добре, частота побічних явищ при його прийомі співставна з плацебо[1-3]

РРРС – рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ОБАДЖІО® (AUBAGIO®)*

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

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

* Інформацію подано скорочено. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату ОБАДЖІО®[1]

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, медичних та фармацевтичних працівників.

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

MAT-UA-2000064

ЦЕ ЇЇ ДВА КРОКИ ДО МЕТИ

Дія препарату Лемтрада — у кожній значущій миті її життя

SANOFI GENZYME

ПОКАЗАННЯ

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

ЛЕМТРАДА
алемтузумаб 12мг в/в

Інформація щодо медичного застосування препарату ЛЕМТРАДА (LEMTRADA®)*

Склад: діюча речовина: алемтузумаб; 1,2 мл концентрату містить алемтузумабу12 мг; 1 флакон містить 12 мг алемтузумабу; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат (Е 339); динатрію едетат дигідрат; калію хлорид (Е 508); калію дигідрофосфат (Е 340); полісорбат 80 (Е 433); натрію хлорид; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Імуносупресанти, селективні імуносупресанти. Алемтузумаб. Код АТХ L04A A34. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Алемтузумаб є гуманізованим моноклональним антитілом, отриманим за технологією рекомбінантної ДНК і націленим на глікопротеїн CD52. **Фармакодинамічні ефекти.** Препарат Лемтрада зменшує рівні циркулюючих Т- і В-лімфоцитів після кожного курсу лікування, при цьому найнижчі рівні цих клітин відмічаються через 1 місяць після курсу лікування. З часом відбувається репопуляція лімфоцитів, при цьому відновлення рівнів В-клітин, як правило, відбувається у межах 6 місяців. Нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, базофіли та природні клітини-кілери зазнають лише транзиторних змін під дією препарату Лемтрада.

Показання. Препарат Лемтрада показаний для застосування дорослим пацієнтам з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), у яких спостерігається активний перебіг захворювання за клінічними ознаками або даними візуалізуючих обстежень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату. Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). Тяжка активна інфекція (до одужання пацієнта). **Побічні реакції.** Найбільш важливими небажаними реакціями є аутоімунні реакції (імунна тромбоцитопенічна пурпура, порушення з боку щитоподібної залози, нефропатії, цитопенії), асоційовані з інфузіями реакції та інфекції. Найбільш частими небажаними реакціями при застосуванні препарату Лемтрада (які спостерігалися у >20% пацієнтів) були висипання, головний біль, пірексія та інфекції дихальних шляхів. **Дозування:** Рекомендована доза алемтузумабу становить 12 мг/добу і вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії у 2 курсах початкового лікування із застосуванням ще до 2 додаткових курсів лікування за необхідності. Максимальна добова доза відповідає одній інфузії. **Упаковка.** №1: по 1,2 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ДЖЕНЗАЙМ ЛІМІТЕД. Джензайм Ірланд Лімітед.

Для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату Лемтрада [1].

[1] Інструкція для медичного застосування препарату Лемтрада, концентрат для розчину для інфузій по 12 мг/1,2 мл, Р.П. № UA/17376/01/01. Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

*Інформацію подано скорочено. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату
MAT-UA-2000065
Дата першого використання - 10.06.2020
©2020 Всі права захищено та належать ТОВ "Санофі-Авентіс Україна"
Права на фотозображення належать компанії "Джензайм Корпорейшн" (Genzyme Corporation)
Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, медичних та фармацевтичних працівників.

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

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

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

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

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

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

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

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

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Газету віддруковано у типографії ТОВ «ПРИНТ МЕДИА», 04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/50.

Підписано до друку: червень 2020 р.
Замовлення № 0248
Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво КВ № 14866-3837Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37633

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

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

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

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2020 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

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

Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 380,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:
- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: UA 253510050000026007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

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

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

ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу: **ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»**
Код ЄДРПОУ 38419785 П/р UA 253510050000026007628853200
Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005
Платник: *П.І.Б.*
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» (передплатний індекс – **37633**)	..... місяців (2020 р.)	

Підпис платника _____ *Дата «___» _____ 20___ р.*

Касир

КВИТАНЦІЯ

Отримувач платежу: **ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»**
Код ЄДРПОУ 38419785 П/р UA 253510050000026007628853200
Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005
Платник: *П.І.Б.*
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» (передплатний індекс – **37633**)	..... місяців (2020 р.)	

Підпис платника _____ *Дата «___» _____ 20___ р.*

Касир

Фабразим®

1 мг/кг/кожні 2 тижні

10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результат десятирічної ферментнозамісної терапії з використанням агалсидази бета у пацієнтів із хворобою Фабрі[1]:

- 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. Небезпечна для життя підвищена чутливість (анафілактична 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 (r-hαGAL) 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, симпозіумах 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(3)
11 травня 2020 року

Всі права на зміст матеріалу (включно з правами на фотозображення) захищені та належать Genzyme Corporation.
Даний матеріал підготовлено на основі матеріалу SAGLB.FABR.17.01.0057a(1)

Хвороба Фабрі: відкриття дерматологів, досліджують неврологи

У межах організованого ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» онлайн-вебінару «Орфанні захворювання. Хвороба Фабрі – як надати шанс пацієнту» слухачі отримали сучасну інформацію про основні клінічні прояви, забезпечення діагностики та лікування цієї рідкісної генетично детермінованої недуги. Пропонуємо до вашої уваги огляд однієї з найцікавіших доповідей, яку представив завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, д. мед. н., професор Михайло Михайлович Орос.

М.М. Орос

М.М. Орос розпочав доповідь з історичного екскурсу до перших згадок про хворобу накопичення глікосфінголіпідів. Так, 1898 р. німецький дерматолог Й. Фабрі виявив у пацієнта 13 років нодулярну пурпуру, що була надалі класифікована як один із варіантів дифузної ангіокератоми. Згодом у дитини розвинулась альбумінурія. Того ж року дерматолог із Великої Британії В. Андерсон описав клінічний випадок хворого 39 років з ангіокератомою, протеїнурією, варикозним розширенням вен нижніх кінцівок та лімфатичним набряком.

Натепер відомо, що хвороба Фабрі – Андерсона є захворюванням накопичення ліпідів, що зумовлене дефектом гена GLA, який відповідає за синтез лізосомного ферменту α-галактозидази А (α-GAL-A). Для розвитку хвороби Фабрі (ХФ) достатньо точкової мутації гена GLA (Desnick et al., 2001). Поширеність захворювання становить від 1 на 40 тис. до 1 на 120 тис. новонароджених; воно зустрічається в усіх расових групах: із частотою 1 на 117 тис. в Австралії, 1 на 476 тис. у Нідерландах, 1 на 40-60 тис. чоловіків у США (Arends et al., 2017).

Професор М.М. Орос додатково поділився власним досвідом діагностики ХФ.

Клінічний випадок

Пацієнт Ю. 17 років скаржився на виразний пекучий та нестерпний біль у стопах і кистях, періодичне виникнення суїцидальних думок внаслідок неможливості витримувати інтенсивність больового синдрому; додатково зазначав періодичну сухість кистей рук. З анамнезу відомо, що пацієнт хворіє шість років – від часу першої появи болю. Неодноразово лікувався у сімейного лікаря та невролога, але без успіху. Інтенсивність болю періодично зменшується терапією декскетопрофеном або кеторолаком. У матері пацієнта виникає подібний біль меншої інтенсивності, вона додатково страждає від ранньої катаракти. За допомогою електронейроміографії у хворого було виявлено ознаки аксональної полінейропатії, що спрямувало діагностичний пошук у напряму цукрового діабету, а надалі – ХФ.

Слід зауважити, що патогенез ХФ зумовлений дефіцитом α-GAL-A, що призводить до накопичення глоботріаозилцерамідів (GL-3) у різних функціональних клітинах: ендотеліоцитах (кровоносні судини), подоцитах (нирки), нейронах (ганглії вегетативної нервової системи); кардіоміоцитах, клітинах провідникової системи (серце), потових залозах (шкіра).

Клінічні прояви ураження органів-мішеней на кожній зі стадій клінічного перебігу ХФ представлені в таблиці 1.

Професор М.М. Орос докладно представив перелік клінічних ознак, що можуть підвести лікаря до підозри наявності ХФ і скерування пацієнта на відповідне обстеження:

1. Ангіокератоми (Orteu et al., 2007; Zampetti et al., 2012).
2. Кризи Фабрі: лихоманка, каузалгії, прискорення швидкості осідання еритроцитів.
3. Помутніння рогівки, лійкоподібна кератопатія, катаракта Фабрі, звивистість та аневризми судин сітківки, ретинопатія, сліпота (Samiy, 2008).
4. Ураження нирок:
   - зміни сечового залишку: протеїнурія, гематурія, ліпідурія;
   - проксимальна та дистальна тубулярна дисфункція: аміноацидурія, глюкозурія, ренальний тубулярний ацидоз, порушення концентраційної функції канальців;
   - кінцева стадія хронічної ниркової недостатності: уремія, потреба в діалізі; накопичення глікосфінголіпідів спричиняє зменшення і кістозну мальформацію паренхіми нирок (Tondel et al., 2008).
5. Неврологічні прояви:
   - больові кризи;
   - акропарестезії;
   - ураження автономної нервової системи;
   - інсульти: ішемічні та геморагічні;
   - зміни особистості (Desnick et al., 2001).
6. Кардіальні прояви:
   - артеріальна гіпертензія;
   - вроджена хвороба коронарних артерій;
   - ішемія/інфаркт міокарда, стенокардія;
   - гіпертрофія лівих відділів серця;
   - електрокардіографічні феномени;
   - пошкодження клапанів (Laney et al., 2008; Spada et al., 2008; Wilcox et al., 2008).
7. Фенотипові ознаки:
   - збільшені ніс, вуха, язик, слинні залози;
   - диспропорційний ріст кісток черепа;
   - збільшення розмірів хребців, розширення грудної клітки, кіфоз, лопатоподібне збільшення кистей, стоп (Zampetti et al., 2012).

На думку М.М. Ороса, для оптимального призначення терапії достовірне встановлення діагнозу відіграє одну з вирішальних ролей. Доповідач докладно розглянув простий та доступний спосіб діагностики ХФ: скринінг за методом сухої плями крові (DBS). Карти для забору біоматеріалу та лабораторну діагностику надає ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Для пацієнтів обстеження є абсолютно безкоштовне. Ферментна діагностика проводиться в Метаболічній лабораторії ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories (Австрія) або в лабораторії Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ). Підставою для остаточного встановлення діагнозу і призначення лікування є виключно генетичне обстеження, що виконують (після виявлення зниження активності ферменту) в лабораторії ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories (Австрія).

При підтвердженні діагнозу за методом DBS пацієнта слід направити до Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» для внесення до реєстру та призначення терапії.

Остаточне встановлення діагнозу в одного пацієнта дозволяє виявити у середньому п'ять хворих на ХФ у цій же родині. Істотну роль відіграють збирання сімейного анамнезу та складання генеалогічного древа (Laney et al., 2008). Обґрунтування необхідності своєчасного виявлення ХФ полягає у наявності та доступності патогенетичної ферментнозамісної терапії (ФЗТ), що дозволяє запобігти накопиченню ліпідів, прогресуванню хвороби та незворотному ураженню органів. ФЗТ здатна рятувати життя пацієнтів за умови раннього призначення: агалсидази альфа (α-GAL-A) (препарат Реплагал*, Shire) у дозі 0,2 мг/кг внутрішньовенно кожні два тижні або агалсидази бета (препарат Фабразим®**, Sanofi Genzyme) у дозі 1 мг/кг внутрішньовенно кожні два тижні.

Професор М.М. Орос наголосив: ефект ФЗТ залежить від статі та віку пацієнта:

1. Ефективність ФЗТ у чоловіків і жінок приблизно однакова, однак у зв'язку з наявністю у жінок залишкової активності ферменту в них рідше формуються антитіла до препарату ФЗТ.
2. Лікування дітей проводять із тим же дозуванням препарату, що й дорослих: 1 мг/кг кожні два тижні.
3. У дітей ФЗТ здатна суттєво зменшити біль, гастроінтестинальні прояви, кількість днів невідвідування школи та поліпшити якість життя (Wiloox et al., 2008; Hollak et al., 2009; Wraith et al., 2008).

У численних дослідженнях доведено, що лікування за допомогою препарату Фабразим® сприяє зменшенню розміру серця, поліпшує серцеву функцію та підвищує толерантність до фізичного навантаження (Weidemann et al., 2009; Beer et al., 2006; Breunig et al., 2006; Kalliokoski et al., 2006; Imbriaco et al., 2009; Strotmann et al., 2007).

Додатково підтверджено вплив на інші клінічні прояви. Так, терапія препаратом Фабразим® дозволяє:

- зменшити виразність больового синдрому (Eng et al., 2001; Germain et al., 2007; Wilcox et al., 2004; Hilz et al., 2004; Breunig et al., 2006);
- знизити частоту небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту (Guffon et al., 2004; Banikazemi et al., 2005; Wraith et al., 2008);
- поліпшити відвідуваність школи пацієнтами відповідного віку (Wraith et al. 2008);
- підвищити 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).

Професор М.М. Орос навів дані дослідження J. Krämer et al. (2017), присвяченого порівнянню ефективності препаратів агалсидази альфа та агалсидази бета. У цьому перспективному обсерваційному дослідженні оцінювали ураження кінцевих органів та клінічні симптоми у 112 пацієнтів, які отримували агалсидазу бета (в дозуванні 1,0 мг/кг) протягом більш ніж одного року та в наступному періоді.

Пацієнтів розподілили на три групи:

- група стандартного дозування: 37 хворих продовжували отримувати агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні;
- перехідна група: 38 пацієнтів отримували знижену дозу агалсидази бета і згодом переходили на агалсидазу альфа в дозуванні 0,2 мг/кг/2 тижні або одразу ж – на агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/2 тижні і лишалися на агалсидазі альфа в дозі 0,2 мг/кг/2 тижні;
- група повторного переходу: 37 хворих знову переводили на агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні після того, як вони отримували агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих групи регулярного приймання залишалася стабільною. У пацієнтів групи переходу спостерігали щорічне зниження ШКФ: -4,6±9,1 мл/хв/1,73 м^2 ($p<0,05$). Хворі групи повторного переходу також показали зниження ШКФ: -2,2±4,4 мл/хв/1,73 м^2 після повторного переходу на агалсидазу бета, але меншою мірою порівняно із групою переходу ($p<0,05$). Пацієнти групи повторного переходу рідше страждали на діарею (відносний ризик 0,42; 95% довірчий інтервал 0,19-0,93; $p=0,02$). Вміст Lyso-GL-3 залишався стабільним у пацієнтів групи переходу ($p=0,97$) та регулярного приймання ($p=0,48$), але зменшився у групі повторного переходу після зміни режиму терапії ($p<0,05$).

Таким чином, було встановлено, що після переходу на терапію агалсидазою альфа у пацієнтів із ХФ спостерігалося постійне зниження ШКФ, тоді як ця динаміка сповільнювалася у тих, яких повторно переводили на агалсидазу бета. Зниження рівня Lyso-GL-3 може свідчити про кращу реакцію на лікування у групі приймання агалсидази бета (препарат Фабразим®, Sanofi Genzyme).

Додатково питання вибору між препаратами агалсидази бета та агалсидази альфа було вивчене у багатоцентровому ретроспективному когортному дослідженні M. Arends et al. (2018). Мало місце більш стійке зниження рівня Lyso-GL-3 у плазмі крові після лікування агалсидазою бета ($p<0,001$); така різниця зберігалася навіть за наявності антитіл. Ризик вироблення антитіл був вищим у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета ($p=0,04$). Ступінь зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка виявився більшим після першого року лікування агалсидазою бета ($p=0,03$), тоді як зниження ШКФ було подібним.

Таким чином, ефективнішу біохімічну реакцію, навіть за наявності антитіл, та значніше зменшення індексу маси лівого шлуночка спостерігали за умови приймання агалсидази бета. За словами доповідача, даний результат є навіть переконливішим з огляду на те, що середній вік пацієнтів на початку ФЗТ складав 46 (±15) років, що свідчить про серйозніше ураження органів-мішеней. Також більшу частку хворих становили чоловіки із класичною формою ХФ, яка характеризується тяжчим перебігом.

Завершуючи доповідь, професор М.М. Орос прогнозував у майбутньому всеосяжне інформування про дану нозологічну одиницю, за якої вчасна діагностика має вирішальне значення. На його думку, додатково до ФЗТ поступово впроваджуватимуться: лікування із застосуванням шаперонів, субстрат-редукційна терапія та інші методи, спрямовані на корекцію геному осіб із ХФ. Завданням лікарів на сучасному етапі є вчасне виявлення таких пацієнтів та призначення препарату Фабразим® із метою збереження функціональної здатності органів-мішеней і запобігання їхньому незворотному пошкодженню, адже в майбутньому хворі мають шанс позбутися генетично-запрограмованого процесу накопичення глікосфінголіпідів.

На сьогодні у нашій країні ХФ безкоштовно діагностується за допомогою вимірювання ферментативної активності й генотипування та може ефективно лікуватися препаратом ФЗТ, що став доступним завдяки гуманітарній програмі Sanofi Genzyme та державній програмі.

Підготувала ***Маргарита Марчук***

Табл. 1. **Стадії перебігу ХФ**

Стадія хвороби	Нирки	Серце	Мозок
Первинна	Депозити GL-3 у васкулярному ендотелії та структурах нефрону	Депозити GL-3 у васкулярному ендотелії та кардіоміоцитах	Депозити GL-3 у васкулярному ендотелії, клітинах гладких м'язів та нейронах автономної нервової системи
Вторинна	Протеїнурія Гіпертрофія подоцитів Гломерулоскрероз Атрофія канальців Фіброзно-кістозне ремоделювання ниркової тканини	Дисфункція синусного вузла та провідникової системи Концентричне ремоделювання та гіпертрофія Ендокардіальний фіброз Вальвулярна недостатність	Наслідки церебральної ішемії Втрата нейронів При нейровізуалізації виявляються білі вогнища – відкладання депозитів GL-3
Третинна	Хвороба нирок Хронічна ниркова недостатність, термінальна уремія	Інфаркт міокарда Серцева недостатність	Розвиток ішемічних інсультів у молодому віці Транзиторні ішемічні атаки Крововиливи в мозок внаслідок розриву аневризматично змінених судин

Примітка: Адаптовано за Desnick et al., 2001; Laney et al., 2008; Spada et al., 2008; Wilcox et al., 2008.

Табл. 2. **Симптоматична терапія при ХФ**

Патологічний прояв	Терапевтична стратегія
Біль	Протисудмні 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	Видалення із застосуванням лазера

* Препарат Реплагал зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/15890/01/01. Наказ МОЗ № 373 від 06.04.2017; http://www.drlz.com.ua (last access 22 May 2020).

** 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.

ПОМПЕ

ЧИ ЗМОЖЕ ВОНА ПІДВЕСТИСЯ ТА ЖИТИ –

ЗАЛЕЖИТЬ ВІД ТОЧНОСТІ ВАШОГО ДІАГНОЗУ

Змініть майбутнє пацієнтів із хворобою Помпе

Хвороба ПОМПЕ

SANOFI GENZYME

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Вул. Жилянська, 48-50А, м. Київ, 01033.
Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01. www.sanofigenzyme.com
MAT-UA-2000025
10 червня 2020 року

Поширеність хвороби Помпе у пацієнтів із підвищенням активності креатинкінази та слабкістю м'язів кінцівок

Хвороба Помпе (ХП), або хвороба накопичення глікогену 2-го типу – це мультисистемне метаболічне захворювання, спричинене недостатністю ферменту лізосомної кислої α-1,4-глюкозидази (GAA). Z. Lukacs et al. провели проспективний скринінг великої вибірки пацієнтів із підвищенням активності сироваткової креатинкінази (КК) та/або слабкістю м'язів кінцівок (дистрофією Лейдена) на предмет недостатності GAA за допомогою дослідження сухої краплі крові (DBS). Отримані результати опубліковані у виданні Neurology (2016; 87 (3): 295-298).

ХП із пізнім початком характеризується різними віком дебюту захворювання та фенотипом. У більшості хворих основними клінічними проявами є аксіальна і проксимальна слабкість скелетних м'язів. Однак захворюваність та смертність пацієнтів, зокрема, пов'язані з дихальною недостатністю (Güngör et al., 2011). ХП із пізнім початком проявляється широким спектром симптомів, серед яких окремі нервово-м'язові симптоми на первинному етапі, через що хворобу можна не діагностувати (Schüller et al., 2012).Затримання у встановленні діагнозу зазвичай складає від 7 до 10 років (Kishnani et al., 2013).

Можливо, настання епохи ферментозамісної терапії вплинуло на необхідність ліпшої обізнаності щодо ХП. Тож Z. Lukacs et al. виконали проспективний скринінг пацієнтів із підвищенням активності сироваткової КК та/або слабкістю м'язів кінцівок (дистрофією Лейдена) на предмет недостатності GAA шляхом дослідження DBS.

Матеріали й методи дослідження

Для включення у дослідження пацієнтів відбирали шляхом медичного обстеження, яке проводили у семи стаціонарних та амбулаторних клініках для лікування нервово-м'язових захворювань Німеччини й Великої Британії упродовж 2009-2014 рр. В усіх хворих було отримано усну та письмову згоду на участь. Дослідження було виконане відповідно до Гельсинської декларації та ухвалене етичною комісією Університету Людвіга Максиміліана у Мюнхені (Німеччина). Для описового статистичного аналізу використовували програму для Windows SPSS (версія 23.0; IBM, Нью-Йорк, США).

Критерії включення

Для участі у дослідженні було відібрано 3076 пацієнтів віком від 18 до 89 років (медіана – 48 років; 58,2% – жінки). Вибірка складалася з осіб із некласифікованою проксимальною та/або аксіальною слабкістю м'язів кінцівок (дистрофією Лейдена) та/або стійким нез'ясованим підвищенням рівня сироваткової КК. Під дистрофією Лейдена малася на увазі слабкість проксимальних м'язів рук та ніг, зокрема плечового пояса, плеча, аксіальної паравертебральної, тазової області та стегон (Güngör et al., 2011; Schüller et al., 2012). Неодноразове збільшення вмісту КК як критерію включення було визначене як перевищення верхньої границі норми принаймні вдвічі: <180 МО/л для жінок та <200 МО/л для чоловіків.

Взяття зразків, флуорометрія та генетичне секвенування

Зразки DBS забирали з периферичної вени за допомогою пробірки, покритої етилендиамінтетраоцтовою кислотою. Далі кров було негайно нанесено на фільтраційний папір. Усі зразки анонімізували та досліджували в Лабораторії обміну речовин Інституту клінічної хімії Університетського медичного центру м. Гамбург (Німеччина). Для дослідження був використаний метод флуорометричного аналізу на предмет недостатності GAA (Lukacs et al., 2010). Зразки DBS, в яких було виявлено зменшену ферментативну активність, перевіряли на мутації гена GAA.

Секвенування за Сенгером кодувального та фланкувального екзон регіону гена GAA проводили, коли активність GAA у DBS була <0,9 нмоль/пробу за 21 год у двох незалежно взятих зразках DBS.

Результати дослідження

Демографічні характеристики пацієнтів та клінічні прояви підсумовані в таблиці 1. Результати активності GAA 2844 осіб (92,2%) були в межах норми. Середній рівень КК у всіх учасників становив 563 МОд/л; нормальний діапазон значень – 15 тис. МОд/л. Активність GAA у DBS була нижчою за граничний показник 0,9 нмоль/пробу за 21 год у 232 хворих (середній вік – 40,7 року).

Активність GAA у DBS серед неуражених осіб при використанні інгібітора GAA акарбози переважно становила 1,73 нмоль/пробу (медіана – 1,22 нмоль/пробу) впродовж 21 год. За допомогою мутаційного аналізу в 42 жінок (56%) та 32 чоловіків було встановлено діагноз ХП із пізнім початком. Показники активності GAA у DBS при застосуванні акарбози у всіх пацієнтів із підтвердженою ХП склали 0,18 нмоль/пробу (медіана – 0,12 нмоль/пробу) протягом 21 год. У 70 хворих секвенування гена GAA виявило дві гетерозиготні відомі патогенні мутації, зокрема за частою мутацією сайту сплайсингу гена GAA c.-32-13T>G на одному з алелів, що своєю чергою підтвердило діагноз.

Також за граничною ферментативною активністю GAA було ідентифіковано 158 можливих носіїв ХП. Повторне дослідження DBS показало нормальні результати у 123 із них. Альтернативний діагноз було остаточно поставлено 52 із 123 учасників, а саме рецесивну кінцівково-поясну дистрофію (n=32), м'язову дистрофію Бекера (n=4), міотонічну дистрофію 2-го типу (n=8), міозит (n=6), кінцівково-поясний міастенічний синдром (n=1), атрофію м'язів спини 3-го типу (n=1). Діагноз 95 осіб із граничними значеннями ферментативної активності GAA залишився невстановленим. У 24 із цих пацієнтів було неможливо провести повторне дослідження DBS; 11 виявилися гетерозиготними за частою мутацією сайту сплайсингу гена GAA c.-32-13T>G, при цьому мутацію другого гена GAA не встановили.

Обговорення

Наразі це найбільш проспективне когортне скринінгове дослідження хворих на ХП із пізнім початком та некласифіковані м'язові хвороби. Ефективність методу GAA було описано при вивченні вибірки немовлят та в межах інших фокусованих досліджень ХП (табл. 2) (Gutiérrez-Rivas et al., 2015; Musumeci et al., 2016; Palmio et al., 2014; Spada et al., 2013; Preisler et al., 2013; Goldstein et al., 2009; Perez-Lopez et al., 2015; Schoser, Toscano, 2013). Усі 74 пацієнти, яким було вперше поставлено діагноз ХП, мали ключові клінічні прояви хвороби з пізнім початком. Важливим наслідком дослідження є те, що у 2,4% дорослих хворих із некласифікованою дистрофією Лейдена та/або підвищенням рівня КК було встановлено ХП. Ці дані відповідають результатам менших випробувань, проте з комбінованою поширеністю хвороби у 2,5% (Gutiérrez-Rivas et al., 2015; Musumeci et al., 2016; Palmio et al., 2014; Spada et al., 2013; Preisler et al., 2013; Goldstein et al., 2009; Perez-Lopez et al., 2015). Хоча були використані однакові методи флуорометрії, всі вісім досліджень DBS показали невеликі відмінності у поширенні ХП. Ці розбіжності можуть відображати різницю в частоті захворюваності на рідкісну хворобу залежно від країни (van der Ploeg, Reuser, 2008; Kishnani et al., 2013).

Також недостатність активності GAA не завжди можна підтвердити методом DBS у повторно взятому зразку. Серед відомих причин є взяття крові після переливання, неправильне взяття та нанесення DBS, а також зовнішні фактори, як-то висока температура під час транспортування. Навіть у цьому дослідженні, при залученні досвідчених центрів, було неможливо уникнути помилок при нанесенні крові або щодо дотримання умов зовнішнього середовища.

Варто зазначити, що був проведений внутрішній контроль усіх проб DBS шляхом вимірювання активності нейтральної мальтази, який застосовували щодо першого зразка досліджених пацієнтів. Однак лишається ймовірність псевдопозитивного результату. Тому автори рекомендують підтверджувати чи спростовувати отримані дані за допомогою інших тканин, наприклад фібробластів / м'язової тканини чи золотого стандарту, коли це стосується GAA, – генетичного секвенування за Сенгером. Класично при ХП із пізнім початком за проведення біопсії м'язової тканини можна побачити автофагічні вакуольні міопатичні зміни, накопичення глікогену, а також включення, позитивні на кислу фосфатазу. Останнє може спостерігатися без очевидного накопичення глікогену. Однак фахівцям добре відомо, що накопичення глікогену та включення кислої фосфатази бувають відсутні, але це не виключає проведення DBS. Можливо, дослідження методом DBS варто виконувати до взяття біопсії, якщо у клініциста є підозра щодо розвитку в пацієнта ХП.

Враховуючи відносно рідкісні випадки ХП із пізнім початком, неспецифічні клінічні ознаки проксимальної слабкості та підвищення рівня КК, а також зазвичай відсутність ознак порушень при проведенні біопсії м'язової тканини, навіть досвідчені спеціалісти з нервово-м'язових захворювань можуть не запідозрити даний діагноз. Тож автори дійшли висновку, що доцільно проводити дослідження методом DBS на ранніх етапах діагностики пацієнтів із некласифікованою дистрофією Лейдена чи наявним підвищенням активності КК для виключення діагнозу ХП із пізнім початком. Ключовими клінічними ознаками, що мають насторожити лікаря та спонукати провести скринінг за допомогою DBS на предмет ХП із пізнім початком, є ураження м'язів шиї, таза, дихальної мускулатури та персистувальне зростання рівня КК.

Висновки

З'являється все більше доказів на підтвердження того, що на ранніх етапах у хворих на ХП із пізнім початком доцільно застосовувати ферментозамісну терапію. Її варто призначати, перш ніж відбудеться значне, можливо, незворотне пошкодження м'язової тканини. Таке лікування є значно ефективнішим порівняно з тим, що розпочате на більш пізніх стадіях. Це ще раз наголошує на важливості ранньої діагностики (van der Ploeg, Reuser, 2008; Musumeci et al., 2016; Goldstein et al., 2009; Schoser, Toscano, 2013).

Підготувала ***Юлія Паламарчук***

Довідка «ЗУ»

В Україні карти для забору біоматеріалу (DBS) та лабораторну діагностику надає ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Для пацієнтів обстеження абсолютно безкоштовне. Ферментна діагностика проводиться в метаболічній лабораторії ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories (Австрія) або лабораторії Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ).

Табл. 1. **Демографічні характеристики учасників та клінічні прояви**

Характеристики		Показник
Загальна чисельність вибірки		3076
Вік, роки (медіана)		48 (18-89)
Стать, n (%)	Жінки	1784 (58)
	Чоловіки	1292 (42)
Клінічний прояв, n (%)	Підвищення активності КК	738 (24)
	Гіперкаліємія + генералізована дистрофія Лейдена	2338 (76)
	Пацієнти із ХП (позитивні результати DBS та мутації гена 2 GAA)	74 (2,4)
Вік, роки (медіана)		48 (18-81)
Стать, n (%)	Жінки	42 (56)
	Чоловіки	32 (44)
Клінічний прояв, n (%)	Ізольована гіперкреатинкіназемія	9 (12)
	Гіперкаліємія + генералізована дистрофія Лейдена + дихальна недостатність	45 (61)
	Гіперкаліємія + дистрофія Лейдена плечового поясу	7 (9,5)
	Гіперкаліємія + дистрофія Лейдена тазової області	11 (14,8)
	Підвищення активності КК + дихальна недостатність	2 (2,7)

Табл. 2. **Оглядові дані досліджень із використанням GAA-DBS як скринінгового методу діагностики ХП із пізнім початком**

Автори та рік публікації	Країна	n дорослих пацієнтів	Метод дослідження DBS	n пацієнтів із позитивним результатом за методом DBS	n пацієнтів із підтвердженим діагнозом ХП після повторного тестування	Поширеність ХППП,%
Lucasc et al., 2016	Німеччина, Велика Британія	3076	Флуорометрія	232	74 методом аналізу мутацій GAA	2,4
Perez-Lopez et al., 2015	Іспанія	241	Флуорометрія	3	1 методом аналізу мутацій GAA; 1 методом ферментного аналізу в лейкоцитах	0,8
Gutierrez-Rivas et al., 2015	Іспанія	348	Флуорометрія	20	16 методом аналізу мутацій GAA	4,6
Musumeci et al., 2016	Італія	1051	Флуорометрія	30	17 методом аналізу мутацій GAA	1,6
Palmio et al., 2014	Данія	103	Флуорометрія	3	3 методом аналізу мутацій GAA	2,9
Spada et al., 2013	Фінляндія	108	Флуорометрія	0	0	0,0
Preisler et al., 2013	Італія	137	Флуорометрія	8	3 методом аналізу мутацій GAA	2,2
Goldstein et al., 2009	США	671	Флуорометрія	111	28 (дослідження фібробластів шкіри); 7 методом аналізу мутацій GAA	4,1
Загалом		5735		374	143	2,5

Примітка: ХППП – Хвороба Помпе з пізнім початком.

Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування

Т.І. Негрич

Н.П. Волошина

Т.М. Муратова

О.А. Мяловицька

В.М. Пашковський

В.В. Василовський

О.Д. Шульга

О.І. Кальбус

В.І. Пашковський

О.В. Єгоркіна

Г.С. Московко

М.Є. Черненко

І.В. Хубетова

7 травня 2020 р. за підтримки компанії «Санофі» відбулося засідання експертної ради з розсіяного склерозу (РС), до складу якої увійшли 13 провідних українських фахівців. Метою наради було визначити профіль пацієнтів для застосування сучасних підходів до лікування, зокрема призначення препаратів хворобомодифікуючої терапії (ХМТ), зареєстрованих в Україні, та визначити критерії початку й переключення ХМТ відповідно до міжнародних протоколів лікування РС. У межах заходу експертна рада прийняла резолюцію стосовно персоналізованої терапевтичної стратегії РС в Україні та дійшла значущих висновків із приводу проблем і незадоволених медичних потреб щодо діагностики й терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (РРРС) у нашій країні. Адже дуже важливо знизити прогресування інвалідизації та забезпечити належну якість життя пацієнтів із РС.

Модератор: ***Т.І. Негрич****, д. мед. н., професор, завідувач кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.*

Учасники експертної ради: ***Н.П. Волошина,*** *д. мед. н., професор, керівник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»;* ***О.А. Мяловицька****, д. мед. н., професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;* ***В.М. Пашковський****, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Буковинського державного медичного університету;* ***В.В. Василовський****, д. мед. н., завідувач відділення аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»;* ***Т.М. Муратова****, д. мед. н., доцент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету;* ***О.В. Єгоркіна****, к. мед. н., лікар-невропатолог відділення аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України;* ***Г.С. Московко****, к. мед. н., завідувач кафедри неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;* ***О.І. Кальбус****, к. мед. н., доцент, завідувач кафедри неврології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;* ***І.В. Хубетова****, к. мед. н., завідувач відділення неврології Одеської обласної клінічної лікарні, доцент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету;* ***О.Д. Шульга****, к. мед. н., експерт Волинської ОДА за фахом «неврологія», завідувач відділення неврології Волинської обласної клінічної лікарні;* ***В.І. Пашковський****, експерт Дніпропетровської ОДА за фахом «неврологія», завідувач відділення неврології № 1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР;* ***М.Є. Черненко****, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».*

РС в Україні: актуальність проблеми

РС становить медичну й соціально-економічну проблему в Україні та світі. Це пов'язано із хронічним прогресуючим перебігом захворювання, що призводить до неминучої інвалідизації та уражає переважно людей молодого працездатного, соціально активного віку. Україна увійшла в зону високого ризику захворюваності на РС: станом на 2017 р. у нашій країні нараховувалося 20 934 пацієнтів із РС (60,2 на 100 тис.). Проте насамперед через відсутність єдиного всеукраїнського реєстру хворих, достовірної статистичної інформації щодо захворюваності на РС, а також, у низці випадків, несвоєчасну діагностику РС реальна кількість хворих на даний час може бути набагато більшою.

Вчасне й раннє встановлення діагнозу «розсіяний склероз» і визначення активності захворювання створює передумови для призначення своєчасного, доцільного та ефективного лікування РРРС, що дозволить значно знизити рівень інвалідизації та смертності серед пацієнтів із РС. Проте в Україні список препаратів, які закуповуються МОЗ для терапії РС, дуже обмежений. У ньому немає всіх доступних на території України лікарських засобів для ХМТ, зокрема високоефективних, а також не відбувається контроль за ефективністю лікування – у пацієнтів не фіксуються рецидиви та побічні явища.

Незважаючи на дані щорічних статистичних медичних звітів щодо зростання поширеності й захворюваності на РС, в Україні існують лише фрагментарні епідеміологічні дослідження РС. Створення загальнонаціонального реєстру дасть змогу проводити довгострокові проспективні й ретроспективні дослідження щодо закономірностей перебігу хвороби, екзо- та ендогенних факторів ризику РС, клінічних і медико-соціальних особливостей популяції хворих на РС в Україні, а також ефективності лікування.

Невирішеними залишаються також наступні актуальні питання: в Україні немає чітких критеріїв призначення ХМТ, не визначені критерії переключення між препаратами та припинення терапії. Також не прописані чіткі профілі пацієнтів для існуючих у нашій країні лікарських засобів для застосування в межах ХМТ.

Мета експертної ради

1. Звернутися із пропозицією до МОЗ України щодо створення реєстру – бази даних хворих на РС з метою організації єдиного обліку пацієнтів, які потребують ХМТ, що дозволить підвищити ефективність та своєчасну медичну допомогу хворим на РС.
2. Запропонувати внести зміни до процедури закупівлі лікарських засобів для терапії хворих на РС.
3. Визначити критерії початку та переключення ХМТ відповідно до міжнародних протоколів лікування РС.
4. Визначити профіль пацієнтів, які потребують лікування сучасними препаратами ХМТ, що зареєстровані в Україні.
5. Оновити клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на РС.

Рада експертів постановила:

1. Створити загальноукраїнський електронний реєстр хворих на РС, куди лікарі-неврологи, які працюють із РС (районні, міські, обласні, спеціалізованих центрів), вноситимуть дані пацієнтів – заповнюватимуть реєстр при вперше виявленому захворюванні та кожному загостренні із зазначенням проведеного лікування для контролю його ефективності й можливої заміни використовуваного препарату.
2. Запропонувати внести зміни до процедури закупівлі лікарських засобів для терапії хворих на РС, а саме розширити групу експертів, які входять до групи МОЗ, переглядати перелік препаратів для лікування хворих на РС не менше ніж один раз на рік та внести до нього сучасні препарати – алемтузумаб, кладрибін, окрелізумаб, терифлуномід. Також необхідний постійний контроль за лікуванням хворих на РС – ефективністю та безпекою лікарських засобів, а саме фіксування кількості рецидивів та побічних явищ, оцінювання МРТ-активності для визначення подальшої тактики терапії.

Визначення критеріїв призначення ХМТ

Рання постановка діагнозу РС дозволяє відразу почати контролювати основні ланки аутоімунного процесу, застосовуючи препарати ХМТ вже на стадії першого клінічного епізоду. Комплаєнс між лікарем і хворим максимально скорочує процес прийняття рішення щодо необхідності початку використання ХМТ.

У разі призначення ХМТ слід:

- надавати хворим максимально доступну інформацію щодо варіантів ХМТ та їхніх особливостей;
- при виборі препарату оцінювати безпеку, спосіб введення, вартість, ефективність, загальні побічні реакції, переносимість та спосіб життя пацієнта;
- вести постійний діалог із хворими щодо прийняття рішень про лікування протягом всього захворювання;
- оцінювати бар'єри прихильності до ХМТ у хворих на РС.

Застосування ХМТ на стадії клінічно ізольованого синдрому (КІС) уповільнює прогресування захворювання і відстрочує перехід у клінічно достовірний розсіяний склероз (КДРС). За рекомендаціями Американської академії неврології (AAN), терифлуномід, кладрибін, глатирамеру ацетат та інтерферони знижують ризик конверсії КІС у КДРС. Відповідно до рекомендацій Європейського комітету з вивчення та лікування розсіяного склерозу (ECTRIMS), доцільно застосовувати інтерферони та глатирамеру ацетат у пацієнтів із КІС. Призначення окрелізумабу в осіб із КІС рекомендоване інструкцією для медичного застосування препарату.

У хворих на «активний» РС із швидким наростанням неврологічного дефіциту вже на початку захворювання призначають індукційну схему ХМТ (із застосуванням сучасних препаратів). Для «активного» РРРС вибір серед широкого спектра доступних ліків від помірно до високоефективного залежатиме від характеристик хворого і супутніх патологій, тяжкості захворювання, профілю безпеки та доступності лікарських засобів.

У хворих, які на ранніх стадіях патологічного процесу мають високоактивний РС, але почали без будь-яких відстрочень дотримуватися високоефективної імунотерапії, наявний менший ризик зіткнутися з серйозним прогресом захворювання і виразною інвалідизацією в довгостроковій перспективі, ніж тих, які відкладають початок лікування цією групою препаратів.

Необхідно стежити за репродуктивними планами жінок, а при плануванні вагітності повідомити, що у цей період не рекомендований прийом будь-яких препаратів ХМТ, окрім глатирамеру ацетату в дозі 20 мг/мл та інтерферону β-1a (Ребіф®). Для жінок, які планують вагітність, але мають високий ризик реактивації захворювання, необхідно розглянути можливість застосування глатимеру ацетату до підтвердження вагітності, а в деяких випадках – подовження лікування і на період вагітності. Жінкам із високоактивним РС рекомендовано відтермінувати вагітність. Для жінок, які, незважаючи на рекомендації, вирішили завагітніти, алемтузумаб може розглядатися як альтернативний терапевтичний варіант при плануванні вагітності за умови суворого дотримання 4-місячного інтервалу від останньої інфузії до зачаття.

Для лікування дітей віком від 12 років із РС рекомендовано застосовувати глатирамеру ацетат у дозі 20 мг/добу підшкірно, інтерферон β-1a (Ребіф®) у дозі 22 та 44 мкг тричі на тиждень та інтерферон β-1b (Бетаферон®) через день. Препарати інтерферону-β необхідно титрувати, медперсонал (медична сестра і лікар) повинен навчити батьків, якими мають бути зони введення препаратів. Також потрібне динамічне спостереження за лабораторними показниками пацієнтів. Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA) у 2018 р. схвалило фінголімод для лікування РРРС у дітей та підлітків віком ≥10 років. В цьому ж році препарат схвалений Європейським агентством лікарських засобів (EMA) для терапії високоактивного РРРС у дітей і підлітків віком ≥10 років. Слід зазначити, що дітям не можна призначати генерики та біосиміляри. Також необхідно, щоб пацієнти дотримувалися призначень лікаря та самовільно не змінювали схему лікування.

Переключення між зареєстрованими препаратами ХМТ в Україні. Загальні критерії припинення терапії

На сьогодні для осіб із типовим перебігом РРРС розроблені декілька алгоритмів лікування. Один із них – ескалаційна схема терапії, яка передбачає початок лікування із препаратів 1-ї лінії (інтерферон-β, глатирамеру ацетат). Це лікарські засоби, які змінюють перебіг РС, але мають меншу ефективність. У разі їхньої неефективності застосовують альтернативні препарати ХМТ 2-ї та 3-ї ліній (терифлуномід, фінголімод, алемтузумаб, окрелізумаб, кладрибін), які є більш дієвими, тобто відбувається переключення (*switch on*). Деякі з них (фінголімод, алемтузумаб, окрелізумаб, кладрибін) мають складний спектр побічних дій. Препарат терифлуномід відзначається хорошою переносимістю та високою прихильністю пацієнтів.

Переключення може здійснюватися із причин непереносимості (що включає обтяжливі способи введення) або персистуючої активності захворювання на тлі лікування. В останньому випадку переключення розглядають за умов, якщо попередню терапію застосовували повною мірою, та були дотримані всі рекомендації з лікування (час оцінки ефективності попередньої терапії для кожного препарату різний, проте повинен бути не менш ніж шість місяців). Доказом активності хвороби, яка є причиною переключення на іншу молекулу ХМТ, є клінічні рецидиви та дані МРТ-дослідження (>1 нового Gd+ вогнища на Т1-зображенні та/або 2 нових або збільшених у розмірах вогнища на Т2-зображеннях впродовж одного року).

Лікування одним високоефективним препаратом може буди припинене у разі його недієвості або небезпеки. У такому разі лікар приймає рішення про початок терапії іншим високоефективним лікарським засобом. При переведенні з одного препарату на інший необхідно враховувати механізм дії лікарського засобу, від якого залежатиме швидкість призначення наступного препарату. Насамперед при введенні нового препарату у схему лікування потрібно враховувати активність демієлінізуючого процесу за клінічними та МРТ-ознаками, а також період напіввиведення і біологічну активність попереднього лікарського засобу. Чим вища активність процесу, тим доцільніше починати лікування новим препаратом ХМТ.

Загальні критерії припинення ХМТ

1. Одним із критеріїв припинення є відсутність позитивної динаміки на зниження частоти та тяжкості рецидивів РС порівняно з періодом, який передував лікуванню коректним препаратом ХМТ. Цей критерій може різнитися в кожному індивідуальному випадку, але застосування препарату ХМТ має тривати не менше ніж шість місяців.

2. У разі непереносимості лікарського засобу необхідно негайно припинити ХМТ.

Пункти 1 і 2 можуть спонукати до переходу на альтернативні препарати ХМТ.

Визначення профілю пацієнта для зареєстрованих препаратів ХМТ в Україні

Терапія алемтузумабом

Алемтузумаб (Лемтрада) – гуманізоване моноклональне антитіло, отримане за технологією рекомбінантної ДНК і націлене на глікопротеїн CD52. Основним механізмом дії препарату є зменшення числа лімфоцитів Т (CD3+) і В (CD19+) у периферичній крові. Надалі відбувається утворення нової популяції лімфоцитів із клітин-попередників у кістковому мозку, що приводить до зниження аутоагресії при РС. Лемтрада належить до імунної реконституційної терапії (ІРТ).

Принцип, який лежить в основі ІРТ, – виснаження імунної системи, що дозволяє згодом перебудувати себе. ІРТ здійснюють короткими фіксованими курсами. Показано, що методи ІРТ викликають тривалу ремісію РС, яка у деяких випадках близька до визначення «виліковування». Проведені дослідження препарату Лемтрада вказують на те, що за допомогою короткострокової імуносупресії вдається досягти довгострокової імуномодуляції. При розширеному спостереженні за пацієнтами з основних досліджень CARE-MS 63% учасників внаслідок терапії алемтузумабом за дев'ять років досягли показника NEDA, що означає відсутність ознак активності захворювання, а у 88% не було рецидивів РС. Більш ніж 80% хворих у дослідженнях CARE-MS I та CARE-MS II не потребували повторного лікування протягом третього року, а для 58% було достатньо лише двох курсів інфузій для довготривалої відсутності активності РС. ІРТ надає нову концепцію терапії РС, вона має вищий рівень ефективності при РС порівняно із хронічною імуносупресією. Перевагою ІРТ є значно більша прихильність до лікування та менші ризики накопичувальних побічних явищ, що переважно пов'язані з хронічною імуносупресією.

Переваги ІРТ препаратом Лемтрада:

- терапія не потребує пожиттєвого призначення, кількість курсів обмежена (від 2 до 4 курсів);
- один курс для першого року включає 5 інфузій, другого і наступних років – 3 інфузії;

Важливим моментом є те, що ІРТ препаратом Лемтрада дозволяє жінкам із РС вагітніти через чотири місяці після останньої інфузії та створювати повноцінну сім'ю, з огляду на те, що у більшості пацієнтів (88%) за дев'ять років не було рецидивів захворювання. Також інфузії цим лікарським засобом добре переносяться. Найчастішими небажаними реакціями при застосуванні препарату Лемтрада (у ≥20% пацієнтів) були висипання, головний біль, пірексія та інфекції дихальних шляхів. Несприятливі явища у клінічних дослідженнях – аутоімунні реакції (імунна тромбоцитопенічна пурпура, порушення з боку щитоподібної залози, нефропатії, цитопенії), асоційовані з інфузіями реакції та інфекції. Частота виникнення серйозних побічних ефектів виявилася незначною – від 0,02 до 0,1%.

Згідно із протоколами та результатами клінічних досліджень (CAMMS223, CARE MS I, CARE MS II), алемтузумаб рекомендований для монотерапії у пацієнтів віком від 18 до 55 років (до початку лікування) з високоактивним РРРС, рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS від 0 до 5,0 балів (не в період загострення) та кількістю рецидивів ≥2 за попередній рік.

Отже, на основі даних літератури, 11-річного клінічного досвіду постмаркетингових досліджень та даних клінічних випробувань (CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS223, TOPAZ) експертна рада встановила наступне:

1. Препарат Лемтрада показаний як ХМТ у режимі монотерапії у дорослих хворих на високоактивний РРРС для таких груп:

- пацієнти із високоактивною хворобою незважаючи на повний та адекватний курс хоча б одним препаратом ХМТ;
- «наївні» пацієнти із тяжким РРРС, який швидко розвивається, що визначається наявністю двох або більше інвалідизуючих рецидивів протягом одного року (перша лінія терапії);

2. Високоактивний РС:

- клінічно високоактивний РС – наявність ≥2 тяжких загострень захворювання, що призвели до наростання неврологічного дефіциту на 1 бал і більше за шкалою EDSS протягом останнього року;
- радіологічно високоактивний РС – наявні вогнища ураження білої речовини, зумовлені РС:
- 1 чи більше Gd+ вогнищ на Т1-зважених зображеннях порівняно з даними попередньої, нещодавно виконаної МРТ;
- 2 чи більше нових вогнищ уражень або зростання розмірів старих вогнищ на Т2-зважених зображеннях порівняно з даними попередньої, нещодавно виконаної МРТ.

3. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату Лемтрада:

- соціально активні чоловіки та жінки, які прагнуть підтримувати звичний ритм життя;
- активні молоді чоловіки й жінки, які бажають уникнути інвалідності в майбутньому;
- жінки, які планують вагітність (можна вагітніти через чотири місяці після останньої інфузії).

Терапія терифлуномідом

Терифлуномід (Обаджіо®) – імуномодулюючий засіб із протизапальними властивостями. Терапевтичний ефект препарату реалізується за рахунок пригнічення дегідрооротатдегідрогенази (ДГОДГ), яка є ключовим мітохондріальним ферментом синтезу піримідину *de novo* в активованих Т- і В-лімфоцитах, що швидко діляться. Це приводить до уповільнення їхнього клонального зростання і зменшення виразності аутоімунної запальної реакції. Цитостатичні ефекти терифлуноміду поширюються тільки на клітини, що активно діляться та використовують ДГОДГ для синтезу піримідину. Число лімфоцитів «у спокої» не знижується, завдяки чому зберігається імунологічний контроль над інфекціями і новоутвореннями.

У багатоцентрових міжнародних клінічних дослідженнях терифлуноміду взяли участь близько 5 тис. пацієнтів із РС. У TEMSO, TOWER, TENERE, TOPIC було показано хорошу переносимість, ефективність і безпеку препарату Обаджіо®. Із метою вивчення довгострокової ефективності та безпеки терифлуноміду провели продовжене дослідження II фази тривалістю вісім років. До закінчення періоду спостереження (408 тижнів) було відмічене достовірне зниження частоти загострень. В учасників, які продовжили терапію терифлуномідом, частота загострень зберігалася на низькому рівні протягом усього дослідження. Результати довгострокового спостереження показали, що ефективність препарату в дозуванні 14 мг зберігається при проведенні тривалої терапії, що має велике значення у реальній клінічній практиці.

На підставі проведених клінічних випробувань дослідники дійшли висновку, що препарат має задовільний профіль безпеки. Найчастішими побічними реакціями були: головний біль, діарея, підвищення рівня аланінтрансамінази (АЛТ), нудота та алопеція. Головний біль, діарея, нудота та алопеція переважно мали легку або помірну тяжкість, були транзиторними і нечасто призводили до відміни препарату. Іншим небажаним явищем було підвищення рівня печінкових ферментів. При цьому найчастіше відзначалося безсимптомне зростання рівня АЛТ. Важливо відзначити, що частота злоякісних новоутворень і серйозних інфекцій у групах терифлуноміду та плацебо не відрізнялася.

Утримання пацієнтів на тривалій терапії – один із найважливіших чинників ефективності терапії (зменшення кількості й тяжкості загострень, уповільнення прогресування неврологічного захворювання). Обаджіо® може бути варіантом вибору для пацієнтів із РС, які страждають від побічних ефектів, викликаних ін'єкційним введенням ліків, не дотримуються запропонованого режиму терапії, зазнають страх перед ін'єкціями, а також для хворих, які завершили індукційний курс препаратами ХМТ 2-ї лінії та потребують продовження терапії.

Крім того, Обаджіо® може бути запропонований як препарат першої лінії особам із РРРС, які не отримували ХМТ («наївним» пацієнтам), враховуючи його доведену ефективність та безпеку.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 14

Ґрунтуючись на наявних даних, експертна рада встановила наступне:

1. Препарат терифлуномід показаний як ХМТ у режимі монотерапії у дорослих пацієнтів із РРРС для таких груп:

- чоловіки та жінки, які раніше не отримували ХМТ («наївні» пацієнти), з помірною активністю захворювання (не більше ніж два загострення впродовж року), бал за шкалою EDSS ≤5,5;
- чоловіки та жінки, що раніше отримували ХМТ 1-ї лінії, яку було скасовано через непереносимість або неефективність препаратів, із помірною активністю захворювання (не більше ніж два загострення впродовж року), бал за шкалою EDSS ≤5,5.

2. Схема застосування препарату не потребує підбору доз, не залежить від статі, віку, ваги, етнічної належності пацієнта.

3. Жінкам, які отримують терифлуномід та бажають завагітніти, необхідно відмінити препарат. При цьому рекомендовано застосовувати процедуру прискореного виведення активованим вугіллям або холестираміном з метою швидшого досягнення концентрацій нижче за 0,02 мл/л. Дана процедура є унікальною, адже можливість прискореної елімінації є лише у терифлуноміду на відміну від інших препаратів ХМТ.

4. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату Обаджіо®:

- активні люди – пацієнт може працювати і жити повноцінним життям;
- пацієнти, які подорожують: зручна пероральна форма приймання препарату – один раз на добу; хворі не залежать від температурних умов зберігання лікарського засобу;
- чоловіки, які мають повноцінну сім'ю або планують дітей; не очікується впливу препарату на фертильність;
- жінки, які мають дітей та не планують вагітніти;
- жінки фертильного віку, які, з одного боку, хочуть знизити активність захворювання, а з іншого, у разі настання незапланованої вагітності або її планування найближчим часом, – мають змогу застосувати процедуру прискореної елімінації препарату (11 днів).

Терапія кладрибіном

Кладрибін – це синтетичний хіміотерапевтичний агент, аналог пурину, який впливає на Т- і В-лімфоцити та вибірково пригнічує імунну систему. У ключовій фазі III клінічного дослідження CLARITY, яке тривало два роки, пероральний кладрибін вибірково виснажував 80% периферичних В-клітин, зокрема В-клітини пам'яті, порівняно з лише 40-50% від загальної кількості Т-клітин. Наївні В-клітини швидко переміщаються з лімфоїдних органів, тоді як пул В-клітин пам'яті заповнюється дуже повільно з кісткового мозку.

В осіб із РРРС, які приймали кладрибін у дозі 3,5 мг/кг, спостерігалося статистично значуще покращення порівняно із групою плацебо щодо перерахованої на рік частоти рецидивів (відносне зниження – на 57,6%) та частки пацієнтів без рецидивів протягом 96 тижнів (79,7% проти 60,9% групи плацебо). Ретроспективний аналіз часу до 6-місячного підтвердженого прогресування EDSS виявив зменшення на 47% ризику прогресування інвалідизації у групі, що отримувала кладрибін по 3,5 мг/кг, порівняно із такою плацебо. Ефективність дії препарату щодо зниження частоти рецидивів та уповільнення прогресування інвалідизації у хворих, які приймали дозу 3,5 мг/кг протягом двох років, підтримувалася впродовж 3-го та 4-го років. Повторний початок лікування через чотири роки не вивчали.

Більшість клінічно значущих побічних реакцій, про які повідомлялось в осіб із РС, що приймали кладрибін у рекомендованій кумулятивній дозі 3,5 мг/кг протягом двох років у клінічних дослідженнях, були представлені лімфопенією та оперізуючим герпесом. Тимчасова лімфопенія 3-го або 4-го ступеня розвинулася у 20-25% пацієнтів, які отримували кумулятивну дозу кладрибіну 3,5 мг/кг упродовж двох років як монотерапію. Лімфопенія 4-го ступеня спостерігалася менш ніж в 1% випадків. У клінічних дослідженнях та протягом тривалого періоду подальшого спостереження за хворими, що приймали кумулятивну дозу кладрибіну 3,5 мг/кг перорально, явища злоякісних новоутворень були частішими порівняно з такими групи плацебо (0,29 та 0,15 випадків на 100 пацієнто-років відповідно).

NICE (2017) та FDA (2019) рекомендують використовувати кладрибін для лікування високоактивного РРРС (та активного вторинно прогресуючого РС [ВПРС] – FDA) у дорослих, якщо у пацієнта:

- тяжкий РРРС, що швидко розвивається, тобто виявлено щонайменше два рецидиви в попередньому році та принаймні одне вогнище, підсилене гадолінієм Т1 при базовій МРТ *або*
- перебіг РРРС, який неадекватно реагує на ХМТ, що визначається як один рецидив у попередньому році та МРТ-ознаки активності захворювання.

Отже, на основі даних літератури, клінічного досвіду та результатів клінічних досліджень експертна рада погодила наступні групи пацієнтів, яким рекомендовано терапію кладрибіном:

1. Дорослі пацієнти віком від 18 до 65 років із високоактивним перебігом РРРС або активним ВПРС із рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS до 6,0 балів:

- пацієнти з одним рецидивом протягом попереднього року та щонайменше одним ураженням Т1 Gd+ чи ≥9 ураженнями Т2 під час терапії іншими препаратами ХМТ;
- пацієнти із ≥2 рецидивами за попередній рік незалежно від того, перебували вони на ХМТ чи ні.

2. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату кладрибін:

- соціально активні чоловіки та жінки, що бажають уникнути інвалідності;
- особи, які воліють зберегти звичайний ритм життя без постійного лікування.

Терапія фінголімодом

Фінголімод – модулятор сфінгозин-1-фосфатного рецептора. Фінголімоду фосфат діє як функціональний антагоніст S1P-рецепторів, завдяки чому блокує здатність лімфоцитів виходити з лімфатичних вузлів, спричиняючи перерозподіл, а не виснаження лімфоцитів. Препарат фінголімод був схвалений FDA для лікування дорослих пацієнтів із РРРС у 2010 р., дітей віком від 10 років – у 2018 р. У грудні 2019 р. схвалені генерики фінголімоду.

Ефективність фінголімоду при РРРС було продемонстровано в III фазі плацебо-контрольованих випробувань FREEDOMS і FREEDOMS II. Фінголімод також показав ефективність порівняно із внутрішньом'язовим інтерфероном β-1a (Авонекс) у дослідженні TRANSFORMS III фази. Згідно із протоколами та результатами клінічних досліджень (FREEDOMS і FREEDOMS II, TRANSFORMS), фінголімод рекомендований для монотерапії пацієнтів із високоактивним перебігом РРРС віком від 10 до 55 років (до початку лікування) та рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS від 0 до 5,5 балів.

У клінічних дослідженнях РС загальна частота виникнення інфекцій (65,1%) при застосуванні дози 0,5 мг була подібною до такої у групі плацебо. Однак інфекції нижніх відділів респіраторного тракту, головним чином бронхіт і меншою мірою – інфекції, спричинені вірусами герпесу, та пневмонія частіше спостерігались у пацієнтів, яких лікували фінголімодом. У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, зокрема вірусних (вірус вітряної віспи, вірус Джона Каннінгема, що спричиняє прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, вірус простого герпесу тощо), грибкових (за участю дріжджоподібних грибів, включно із криптококовим менінгітом) чи бактеріальних (зокрема за участю атипових мікобактерій). Початок лікування фінголімодом (препаратом Гіленія) супроводжується тимчасовим зниженням частоти серцевих скорочень, а також може бути асоційований із затримкою атріовентрикулярної провідності. Повідомлялося про підвищення рівнів печінкових ферментів у хворих на РС, які отримували лікарський засіб Гіленія. У межах клінічних досліджень у 8,0 та 1,8% пацієнтів із РС, які застосовували препарат Гіленія в дозі 0,5 мг, виникало безсимптомне підвищення сироваткових рівнів АЛТ більш ніж утричі порівняно з верхньою межею норми (ВМН) і більш ніж у п'ять разів порівняно із ВМН відповідно.

Отже, на основі даних літератури, клінічного досвіду та результатів клінічних досліджень, експертна рада погодила наступні групи пацієнтів, яким рекомендовано терапію фінголімодом:

1. Дорослі пацієнти:

- з високою активністю РРРС, незважаючи на лікування хоча б одним препаратом ХМТ, які можуть бути визначені як такі, що не змогли відповісти на повний і адекватний курс (зазвичай ≥1 рік лікування) щонайменше одного препарату ХМТ; пацієнти повинні були мати принаймні один рецидив протягом попереднього року під час терапії та ≥9 Т2-гіперінтенсивних вогнищ на МРТ головного мозку або щонайменше одне гадолінієве посилення; пацієнт, що не відповідає на терапію, також може бути визначений як такий із незмінною або підвищеною частотою рецидивів або триваючими тяжкими рецидивами порівняно з попереднім роком;
- зі швидкопрогресуючим тяжким ремітуючим перебігом РС, що визначається наявністю ≥2 інвалідизуючих загострень протягом року або виявлення на МРТ головного мозку ≥1 підсилених гадолінієм вогнищ чи збільшення кількості Т2-гіперінтенсивних вогнищ порівняно із попередніми даними МРТ.

2. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату фінголімод:

- соціально активні чоловіки та жінки, які бажають уникнути загострень хвороби;
- особи, які воліють зберегти звичайний ритм життя без ін'єкцій.

Терапія окрелізумабом

Окрелізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, дія якого спрямована проти В-клітин, що експресують CD20. Точний механізм, шляхом якого окрелізумаб чинить терапевтичні ефекти при РС, невідомий. Однак передбачається, що він полягає у зв'язуванні з CD20 – рецептором, присутнім на поверхні пре-В- і зрілих В-лімфоцитів. Після зв'язування з ним на клітинній поверхні В-лімфоцитів окрелізумаб сприяє антитіло-залежному клітинному цитолізу і комплемент-опосередкованому лізису. Для підтримання лікувального ефекту необхідно виконувати повторні інфузії засобу кожні шість місяців пожиттєво.

Найчастішими побічними реакціями в дослідженнях РРРС (частота ≥10%) були інфекції верхніх дихальних шляхів та інфузійні реакції. У клінічних випробуваннях РС частота інфузійних реакцій у пацієнтів, які отримували окрелізумаб (метилпреднізолон або еквівалентний кортикостероїд та, можливо, інші препарати для премедикації з метою зниження ризику інфузійних реакцій перед кожною інфузією), становила від 34 до 40%, при цьому найвища – за першої інфузії. В контрольованих дослідженнях злоякісні новоутворення, включно з раком молочної залози, частіше спостерігалися у хворих, які застосовували лікування окрелізумабом, ніж у тих, які отримували Ребіф® або плацебо. Інфузійні реакції з летальним наслідком були відсутні, проте у 0,3% пацієнтів із РС, які використовували окрелізумаб, мали місце інфузійні реакції, що були серйозними та деякі потребували госпіталізації.

Згідно з рекомендаціями міжнародних неврологічних організацій – ECTRIMS та Європейської академії неврології (EAN) 2018 р., а також результатами клінічних досліджень (OPERA I та OPERA II, ORATORIO), окрелізумаб рекомендовано для монотерапії осіб віком від 18 до 55 років із високоактивним РРРС, рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS від 0 до 5,5 балів, хворих на ППРС із рівнем неврологічного дефіциту за EDSS від 1 до 5,5 балів, а також пацієнтів з активним ВПРС та рівнем неврологічного дефіциту за EDSS від 1 до 5,5 балів.

Отже, на основі даних літератури, клінічного досвіду та результатів клінічних досліджень, експертна рада погодила наступні групи пацієнтів, яким рекомендовано терапію окрелізумабом:

1. Дорослі пацієнти із РРРС:

- що не отримували ХМТ;
- у яких спостерігалися рецидиви за попереднього лікування препаратами ХМТ (≥1 рецидиву).

2. Дорослі хворі на ППРС.

3. Дорослі пацієнти з активним ВПРС.

4. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату окрелізумаб:

- активні молоді чоловіки та жінки, які бажають уникнути інвалідності в майбутньому;
- соціально активні люди, які можуть дозволити собі пожиттєву ефективну терапію;
- жінки, які не планують вагітність.

Можливі причини порушення ходи у неврологічного пацієнта: аналіз клінічного випадку

Інтригуючу тему «Судинна неврологія. Дивись у корінь» було розглянуто 12 травня 2020 р. у межах циклу неврологічних онлайн-конференцій «Школа диференційної діагностики та лікування в неврології». Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, д. мед. н., професор Михайло Михайлович Орос виступив із доповіддю, присвяченою аналізу рідкісного клінічного випадку з детальним розглядом причини порушення ходи, ністагму та слуху хворого. Оптимально підібрана терапевтична стратегія є прикладом успішної курації неврологічного пацієнта та може стати у пригоді будь-якому лікареві-практику.

М.М. Орос

М.М. Орос поділився цікавим клінічним випадком пацієнта 72 років, який скаржився на запаморочення, хитання при ході, нестійкість із тенденцією до нахилу вліво. Виразність симптомів зростала, додатково турбували коливання артеріального тиску (АТ), зниження слуху на ліве вухо.

Перші ознаки з'явилися за десять днів до госпіталізації, коли пацієнт відчув головний біль, зниження слуху на ліве вухо на тлі АТ 160/90 мм рт. ст., внаслідок чого був екстрено доставлений у лікарню з діагнозом «гостре порушення мозкового кровообігу у вертебробазилярному басейні». Терапія в умовах стаціонара тривала вісім днів, однак позитивної динаміки не було. В анамнезі: цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальна гіпертензія (АГ). Через два дні після виписки, при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) мозку, виявлено ознаки гострого ішемічного інсульту у вертебробазилярному басейні (ВББ) (рис. 1). Привертало увагу нетипове для ішемічного пошкодження несекторальне вогнище чіткої кулястої форми. З цього приводу пацієнт був проконсультований М.М. Оросом й ургентно госпіталізований до Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології м. Ужгород для уточнення діагнозу і наступної терапії.

Диференційну діагностику проводили між об'ємним утворенням мостомозочкового кута, невриномою вестибулокохлеарного нерва, епідермоїдом та ішемічним інсультом у ВББ. Клінічна картина та результати додаткових методів обстеження допомогли остаточно встановити діагноз:

1. Неврологічний статус: свідомість на рівні 15 балів за шкалою ком Глазго. Мова збережена, дизартрична. Менінгеальних знаків немає. Очні щілини: D>S, зіниці D=S. Слух знижений зліва. Грубий горизонтальний ністагм вліво. Слабкість відведення, конвергенції. Ковтання не порушене, глотковий рефлекс збережений. Тонус у кінцівках не змінений, м'язова сила збережена. Сухожилкові та періостальні рефлекси: D≤S. Двобічний патологічний рефлекс Бабінського. Ознак розладів чутливості немає. Пальце-носову пробу виконує з інтенцією зліва. В позі Ромберга не стоїть. При ходьбі, що неможлива без підтримки, нахил вліво. Тазові функції не порушені. Оцінка за шкалою тяжкості інсульту NIHSS – 4 бали.

2. Результати лабораторних методів обстеження:

- загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма без особливостей;
- ліпідограма: загальний ХС – 4,30 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 0,62 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 3,03 ммоль/л; ХС ЛПДНЩ – 0,65 ммоль/л; ТГ – 1,72 ммоль/л; коефіцієнт атерогенності – 5,94;
- вміст глюкози натще – 11,00 ммоль/л, HbA_{1C} – 9%.

3. Результати інструментальних методів обстеження:

- електрокардіограма – ритм синусовий, частота серцевих скорочень – 65 уд./хв, електрична вісь серця відхилена вліво, блокада передньоверхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса;
- ехокардіографія: фракція викиду – 52%;
- ультразвукова доплерографія екстракраніальних судин: атеросклеротичні зміни сонних артерій, стенозування правої внутрішньої сонної артерії до 40% та лівої – до 25%;
- аудіограма: лівобічна гостра сенсоневральна приглухуватість.

4. Консультації спеціалістів:

- кардіолог: ішемічна хвороба серця: атеросклеротичний кардіосклероз, серцева недостатність I ст. АГ II ст., 3-го ст., ризик 4;
- офтальмолог: далекозорість; гіпертонічна ангіоретинопатія; початкова катаракта;
- ендокринолог: ЦД 2-го типу середнього ступеня тяжкості;
- отоларинголог: лівобічна гостра перцептивна приглухуватість.

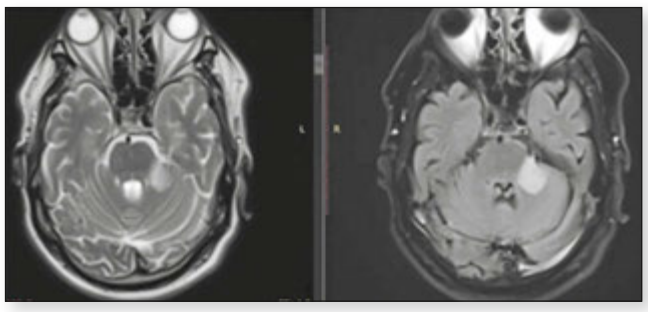


Рис. 1. Результат МРТ головного мозку пацієнта зі скаргами на запаморочення, хитання при ході, нестійкість із тенденцією до нахилу вліво, зниження слуху на ліве вухо

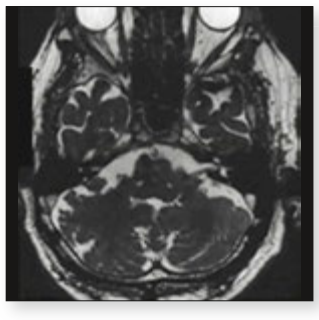


Рис. 2. Результат МРТ у режимі FIESTA, візуалізація нейроваскулярного конфлікту в мостомозочковому куті зліва

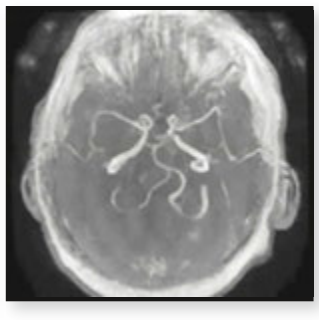


Рис. 3. Результат безконтрастної МРА 3D у режимі TOF

На перший погляд клінічна картина близька до типової, діагноз визначений, однак у першу добу після госпіталізації в пацієнта розвинувся грубий лівобічний прозопарез за периферичним типом. У даному випадку МРТ у режимі FIESTA дозволила підтвердити наявність нейроваскулярного конфлікту в мостомозочковому куті, що стало причиною компресії лицевого нерва (рис. 2).

Особливості виявленого вогнища потребували проведення безконтрастної тривимірної магнітно-резонансної ангіографії (МРА) в режимі TOF (рис. 3). Було діагностовано гіпоплазію хребетної артерії та атеросклеротичне ураження судин головного мозку.

Після отримання результатів МРТ для уточнення діагнозу виникла необхідність розглянути кровопостачання мозочка з таких джерел:

- верхньої мозочкової артерії (ростральна частина гемісфери мозочка, верхня – черв'яка мозочка, покришка середнього мозку);
- передньої нижньої мозочкової артерії (клаптик, передня частина гемісфери мозочка, внутрішнє вухо кропостачається з гілки – артерії лабіринту);
- задньої нижньої мозочкової артерії (базальна частина півкулі мозочка, нижня частина черв'яка, частина мозочкових ядер, судинне сплетення IV шлуночка, задньобокова частина довгастого мозку).

Остаточний діагноз пацієнта було сформульовано так: I63.3.7. Ішемічний атеротромботичний інсульт у басейні передньої нижньої мозочкової артерії зліва, з виразним вестибулоатактичним синдромом, сенсоневральною приглухуватістю зліва, грубим прозопарезом зліва на ґрунті стенозувального атеросклеротичного ураження брахіоцефальних судин, АГ та ЦД 2-го типу. Показник за NIHSS – 4 бали.

В умовах стаціонара пацієнт отримував фармакотерапію: ацетилсаліцилову кислоту, бісопролол, периндоприл, препарат Цераксон®* (у дозі 1000 мг/добу протягом 10 днів) та метформін.

Рішення віддати перевагу цитиколіну, як вважає професор, ґрунтується не лише на здатності даного засобу успішно здійснювати нейропротекцію, але й на тому, що він сприяє нейрогенезу та підвищує нейропластичність, а це є вирішальним у ранньому підгострому періоді інсульту (Alvarez-Sabin et al., 2013). Результати досліджень препарату Цераксон® – оригінального цитиколіну, який приводить до відновлення рухової функції у пацієнтів після інсульту, – свідчать на користь достовірного поліпшення функції верхньої кінцівки, оціненої за функціональним геміплегічним тестом у пацієнтів із післяінсультною геміплегією (Secades et al., 2012; Hazama et al., 1980).

Функція верхньої кінцівки в гострому періоді після інсульту порушується у 85% пацієнтів (Ueda et al., 1994). У серії подвійних сліпих досліджень, проведених в Японії, Цераксон® у дозі 1000 мг/добу протягом восьми тижнів достовірно поліпшував відновлення рухової активності верхньої кінцівки в осіб із післяінсультною геміплегією (відношення шансів 1,863%; 95% довірчий інтервал 1,218-2,851; p=0,004). При використанні у поєднанні з традиційними реабілітаційними заходами ефект цитиколіну (Hazama et al., 1980; Ueda et al., 1994):

- проявлявся вже протягом перших чотирьох тижнів терапії;
- відзначався, зокрема, у пацієнтів із довготривалою геміплегією (більш ніж п'ять місяців після інсульту).

Своєю чергою у метааналізі чотирьох досліджень за участю 1652 осіб (583 отримували плацебо, 789 – цитиколін) встановлено, що пероральний цитиколін поліпшує неврологічний та функціональний стан пацієнтів: частка тих, хто повністю відновився після інсульту за три місяці, становила 25,2% у групі цитиколіну і 20,2% – плацебо (p=0,0034). Найбільшу ефективність цитиколіну порівняно із плацебо спостерігали за дози 2000 мг; 27,9% пацієнтів одужали (p=0,0043). Загальний профіль безпеки цитиколіну не відрізнявся від такого для плацебо (Davalos et al., 2002).

Автори дійшли висновку, що приймання перорального цитиколіну при початку лікування протягом перших 24 год після помірного та тяжкого інсульту збільшує ймовірність повного відновлення через три місяці. Саме тому, за словами М.М. Ороса, Цераксон® у вигляді саше** може бути ефективною стратегією для пацієнта на амбулаторному рівні. Думка доповідача узгоджується з позицією фахівців Американської академії неврології (AAN), висловленою на конгресі AAN у 2019 р., що призначення цитиколіну слід розглянути завдяки його потенційному позитивному впливу.

Професор доповнив результати наведених досліджень власним досвідом. Він зазначив, що у пацієнта, який отримує Цераксон®, зменшуються прояви запаморочення, і це створює сприятливі умови для нейрореабілітації, значно поліпшує суб'єктивну оцінку хворим свого стану та якість життя після інсульту. У кожному випадку ішемічного інсульту слід розглянути можливість призначення препарату Цераксон®, оскільки він активізує процеси нейропластичності та підвищує ймовірність позитивного розрішення судинної катастрофи без ризику розвитку суттєвих побічних явищ.

Після курсу терапії пацієнт був здатний самостійно ходити, стояти в позі Ромберга, виконувати побутові дії. Однак периферичне ураження лицьового нерва зліва не регресувало через ішемічне пошкодження самого нерва, ймовірно, додатково скомпрометованого ЦД. Саме тому було прийняте рішення призначити пацієнтові препарат Актовегін. Доведені ефекти цього засобу, важливі при діабетичних невропатіях, включають (Buchmayer et al., 2011; Elmlinger et al., 2011; Dieckmann et al., 2012; Fedoraric, 2012; Cotter et Cameron, 2013):

1. Метаболічні ефекти: підвищення поглинання глюкози клітинами, стимуляція окислювального метаболізму зі збільшенням утворення АТФ.
2. Антиоксидантний ефект.
3. Зменшення діабет-індукованої дегенерації периферичних нейронів.
4. Збільшення метаболічної активності ендотелію мікросудин.
5. Поліпшення ендоневрального кровотоку при ЦД.

Достовірно встановлено, що Актовегін сприяє відновленню функції нерва завдяки поліпшенню ендоневрального кровотоку *in vivo:* за експериментального ЦД ендоневральний кровоток зменшився вдвічі, а терапія цим препаратом сприяла збільшенню перфузії на 25% та досягненню показників, що виявилися кращими, ніж до індукції ЦД. Окрім того, покращувалися сенсорна й моторна функції нерва (Cotter et Cameron, 2013).

Доведено клінічні ефекти препарату Актовегін при діабетичній невропатії: його додавання до стандартної терапії сприяло зменшенню виразності як невропатичного дефіциту за шкалою неврологічного дефіциту в нижніх кінцівках (NIS-LL) на 94%, так і дефіциту разом із симптомами невропатії за NIS-LL і загальною шкалою неврологічних симптомів (TSS) на 73% (Ziegler et al., 2017).

Зазначені властивості та доведені позитивні характеристики препарату Актовегін, особливо щодо поліпшення ендоневрального кровопостачання нерва в умовах ішемії та ЦД, сприяли призначенню даного лікарського засобу вказаному пацієнту перорально впродовж двох місяців. Додатково було рекомендовано застосовувати ацетилсаліцилову кислоту для вторинної профілактики інсульту, а також бісопролол, периндоприл, інсулін і метформін.

На думку М.М. Ороса, загальні наслідки лікування, завдяки оптимальному та індивідуалізованому підходу до детальної діагностики та вибору терапевтичної стратегії, виявилися позитивними. Професор рекомендував зважено підходити до формулювання плану лікування та використовувати оптимальні засоби для потенційного поліпшення результату.

Підготувала ***Маргарита Марчук***

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»
UA/AVG/0520/0026

Цераксон® (цитиколін). Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Діюча речовина. Citicoline. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки, вкриті плівково» оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятора засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Код АТХ N068 X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спекіроскопії. Завдяки такому механізму дії цитиколін стимулює функціонування таких мембранних механізмів, як робоїа іонообмінних насосів та рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів. Завдяки стабілізуючій дїіна мембрану нейронів цитиколін виявляє протинабрякові властивості, які сприяють реабсорбції набряку мозку. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та їх неврологічні наслідки. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або інших компонентів препарату. Високий тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Побічні реакції виникають дуже рідко (< 1/10000), включаючи поодинокі випадки. З боку психіки: галюцинації. З боку нервової системи: сильний головний біль, запаморочення. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, епізодична діарея. З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, почервоніння, кропив'янку, екзантему, пурпуру. Загальні розлади: озноб, набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р. п. МОЗ України:** № UA/4464/01/01, № UA/4464/01/02, № UA/4464/02/01, № UA/4464/03/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 09 09.

Пацієнт із психічним розладом у практиці лікаря-невролога: поради психіатра

Близько 30% українців протягом життя принаймні один раз хворіють на якийсь психічний розлад. При цьому 80% пацієнтів із тривогою своєчасно не звертаються по допомогу та не отримують відповідного лікування, що може зумовлювати розвиток депресії, яка лідирує у структурі психічної захворюваності серед українців. На жаль, Україна посідає перше місце серед країн Європи та СНД щодо кількості років життя, втрачених через депресивні розлади. Практичні аспекти стосовно первинної діагностики й лікування поширених психічних захворювань висвітлив у межах V міжнародного симпозіуму країн Центральної Європи з неврології, нейрохірургії та психіатрії «Карпати» (7-9 листопада 2019 р., м. Львів) д. мед. н., професор кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету, керівник Центру психосоматики та психологічної реабілітації Володимир Іванович Коростій. Представляємо до вашої уваги огляд цієї доповіді.

Діагностика та лікування поширених психічних розладів: аналіз типових помилок

Певні проблеми, з якими звертаються пацієнти, потребують залучення, окрім психолога, інших спеціалістів. Найчастіше це психіатр, лікар загальної практики, нарколог, соціальний працівник або юрист. Такі випадки зумовлюють необхідність тісної взаємодії психіатрів із зазначеними фахівцями.

Первинна діагностика симптомів тривоги та депресії ще на долікарському етапі (коли пацієнт тільки очікує на прийом лікаря) за госпітальною шкалою тривоги й депресії (HADS) є доцільною та швидкою (~2 хв). Також важливим питанням є виявлення наявності або відсутності соматичної патології, оскільки це може бути пов'язано із принципово різною тактикою лікування. Зокрема, якщо соматичної хвороби немає, потрібно лікувати тривогу та депресію. Натомість, за наявності соматичної патології терапія має бути направлена саме на неї, а вже потім – на тривогу та депресію.

Доповідач зазначив, що типові лікарські помилки стосуються консультації психіатра на етапі діагностики. Якщо наявні психічні порушення, що супроводжують основне захворювання, вона у більшості випадків не потрібна (можна лікувати депресію). Натомість, діагностика самостійного психічного розладу, згідно з чинним законодавством України, залишається прерогативою психіатра. Консультація психіатра потрібна, якщо:

- наявні психотичні симптоми;
- існує інформація або припущення про хронічний психічний розлад, як-то шизофренія, деменція, рекурентна депресія, тривожно-фобічні, біполярний афективний розлади (БАР);
- є припущення про психічний розлад переважно з соматичними скаргами (соматоформний розлад);
- тривожний або депресивний розлад ускладнений розладом особистості;
- наявна аддикція (залежність);
- ефективність первинного лікування депресивного або тривожного розладу є низькою;
- є сумніви щодо діагнозу.

Своєю чергою показаннями до скерування у психіатричну лікарню є гострий психоз, тяжкий депресивний епізод або наявність гострих проявів тяжкого психічного розладу, стан абстиненції з делірієм, безпосередня загроза для життя і здоров'я пацієнта та оточення.

На думку професора В.І. Коростія, до типових помилок лікарів також належать труднощі щодо діагностики психічного захворювання через розширення діагностичних меж емоційно-лабільного розладу («астеноневротичний» синдром). Схема лікування депресивного та тривожно-фобічних розладів передбачає призначення анксіолітиків та антидепресантів, тоді як при емоційно-лабільному доцільним є застосування фітоседативних препаратів.

Зокрема, серед основних правил призначення фітоседатиків доповідач виділив такі:

- за емоційної лабільності показані будь-які фітоседативні засоби;
- у разі субсиндромальних проявів тривоги призначають препарати пасифілори інкарнатної (*Passiflora incarnata*);
- слід дотримуватись адекатності дозування;
- тривалість приймання становить один місяць;
- протипоказанням для призначення фітоседатиків є депресія.

Актуальним питанням також є труднощі диференційної діагностики тривожних та депресивних станів. Загалом структура тривожно-депресивних розладів у загальномедичній практиці виглядає так:

- змішаний тривожний та депресивний розлад (код за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду [МКХ-10] F 41.2) – 47,4%;
- генералізований тривожний розлад (F 41.1) – 20%;
- змішана тривожна та депресивна реакція (F 42.22) – 12,5%;
- депресивний епізод (F 32) – 10%;
- дистимія (F 34) – 17,5;
- пролонгована депресивна реакція (F 43,21) – 2,5%.

Вочевидь, кількість змішаних тривожних та депресивних розладів (~50%) свідчить на користь недодиференціювання зазначених станів, – таких діагнозів не повинно бути у клінічній практиці.

В.І. Коростій

Отже, СІЗЗС (флуоксетин, сертралін, пароксетин, флувоксамін, циталопрам, есциталопрам) є засобом для лікування депресії та тривоги, коморбідних до соматичної (неврологічної) патології. При цьому лише сертралін може бути застосований у дітей віком від шести років. Препарат Стимулотон (1 таблетка містить 50 і 100 мг сертраліну) показаний при:

- депресії, зокрема її формі, що супроводжується відчуттям тривоги, за наявності/відсутності манії в анамнезі;
- панічних розладах за наявності/відсутності агорафобії;
- обсесивно-компульсивному розладі (ОКР) у дорослих та дітей;
- соціальній фобії (соціальному тривожному розладі);
- посттравматичному стресовому розладі (ПТСР).

При задовільній відповіді на лікування продовження терапії сертраліном є ефективним для запобігання рецидиву початкового епізоду депресії та його розвитку в майбутньому, рецидиву початкового епізоду ОКР, панічного розладу, початкового епізоду ПТСР, соціальної фобії.

Щодо призначення антидепресантів, важливими питаннями є адекватне дозування. Адже типовою помилкою є занадто низькі дози, недостатні для досягнення клінічного ефекту, але достатні для розвитку терапевтичної резистентності. Ключовими аспектами також є: роз'яснення пацієнтові можливості розвитку побічних ефектів, призначення бензодіазепінів або фітоседатиків на початку лікування тривожних розладів (щоб компенсувати підвищення тривоги та досягти швидкого суб'єктивного поліпшення стану хворого), супровід у період терапії та завершення приймання антидепресанту.

Стосовно тривалості терапії, за депресивних розладів вона має становити щонайменше шість місяців, тривожних – 12 місяців, а за наявності органічних факторів, що можуть впливати на хронізацію тривожного або депресивного розладу, – 18 місяців.

У разі депресії, зокрема її форми, що супроводжується відчуттям тривоги, за наявності/відсутності манії в анамнезі, а також при ОКР у дорослих та дітей, антидепресанти призначають, починаючи з дози Стимулотону 50 мг/добу. При панічних розладах із наявністю/відсутністю агорафобії, ПТСР та у випадках соціальної фобії приймання антидепресантів розпочинають із дози 25 мг/добу; за тиждень її можна підвищити до 50 мг/добу.

Щодо титрування, дозу Стимулотону слід змінювати із кроком 50 мг та інтервалом щонайменше тиждень до максимальної 200 мг/добу. Перші прояви клінічного ефекту можуть спостерігатися впродовж семи діб (при ОКР повільніше). Підтримувальна доза визначається на низькому ефективному рівні з можливістю корекції.

Загалом, на думку доповідача, основними принципами є адекватне дозування, поступовий початок і завершення терапії за умов наявності стабільного стану протягом 2-3 місяців.

Якщо антидепресант «не працює» – використовують інші препарати даної групи, вибір яких є досить широким. Традиційно відомі трициклічні антидепресанти (ТЦА) з великою кількістю побічних ефектів, а також антидепресанти подвійної дії, які мають кращий профіль безпеки. Останні можуть спричиняти підвищення артеріального тиску та порушення серцевого ритму, але цей ризик нівелюється, якщо використовувати препарати пролонгованої дії.

Професор зазначив, що засоби першої лінії для лікування тривожних розладів включають СІЗЗС та інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗЗСН) (Bandelow et al., 2015). Він навів дані метааналізу 234 клінічних досліджень, за якими співвідношення шансів щодо отримання відповіді на призначену терапію великого депресивного епізоду показало, що параметри скасування приймання препарату через брак ефективності були подібними для СІЗЗС та інших антидепресантів другого покоління (за виключенням венлафаксину – антидепресанту класу ІЗЗСН). Зокрема, при застосуванні венлафаксину ризик припинення лікування у зв'язку з відсутністю ефекту був на 34% нижчим, ніж СІЗЗС (Gartlenher et al., 2011). Було також продемонстровано ефективність венлафаксину при невропатичному болю, зокрема діабетичній невропатії та змішаній полінейропатії (Moulin et al., 2014; Attal et al., 2010).

Препарат Велаксин у формі капсул пролонгованої дії (1 капсула містить 37,5; 75 або 150 мг венлафаксину) застосовують для лікування великих депресивних епізодів та їхньої профілактики, а також генералізованих тривожних і соціальних тривожних розладів (соціальна фобія). Венлафаксин із пролонгованим вивільненням діючої речовини (XR), призначуваний один раз на добу, відрізняється тривалішою ефективністю порівняно з венлафаксином із негайним вивільненням (IR). Потенційні переваги Велаксину включають підвищену зручність застосування та поліпшене співвідношення користі/ризику завдяки зниженій частоті побічних ефектів. За співвідношенням користі/ризику (зокрема, щодо таких несприятливих явищ, як нудота та запаморочення) венлафаксин XR перевищує IR-форму щонайменше вдвічі (Entsuah, Chitra, 1997).

В.І. Коростій зазначив, що пацієнти з депресією належать до групи підвищеного ризику суїциду, щодо якого одні з найвищих показників зафіксовано саме в Україні (від 24 до 32 випадків на 100 тис. населення). При цьому більшість хворих, які пішли з життя внаслідок суїциду, мали консультацію з сімейним лікарем протягом місяця до трагедії.

Тому для осіб із депресією (віком до 30 років або літніх пацієнтів), особливо із суїцидальними діями в анамнезі, необхідними є: щотижневий огляд (та, можливо, прийняття рішення щодо шпиталізації), призначення антидепресанту (рецепт на 14 днів), а також швидка корекція розладу сну і тривоги.

Кветіапін є атиповим антипсихотичним засобом, що аугментує (посилює) лікування антидепресантом першої або другої лінії та сприяє корекції порушень сну. Кетилепт (1 таблетка містить 28,78; 115,13 або 230,26 мг кветіапіну фумарату, що відповідає 25, 100 чи 200 мг кветіапіну) показаний для лікування шизофренії та БАР (включно з маніакальними епізодами від помірного до тяжкого ступеня, пов'язаними з БАР), а також великих депресивних епізодів, асоційованих із БАР. До того ж препарат застосовують для профілактики рецидивів у пацієнтів із БАР, в яких маніакальні напади піддавалися лікуванню Кетилептом.

Своєю чергою ретардована пігулка не спричиняє виразного седативного снодійного ефекту, натомість забезпечує стабільний протитривожний ефект протягом всієї доби. Кетилепт® Ретард – можливість індивідуального підбору дозування із кроком 50 мг (1 таблетка пролонгованої дії, вкрита оболонкою, містить 57,56; 230,24; 345,36 або 460,48 мг кветіапіну фумарату, що відповідає 50, 200, 300 чи 400 мг кветіапіну).

Кетилепт® Ретард показаний для лікування:

- шизофренії, зокрема профілактики виникнення рецидиву в пацієнтів зі стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримувальну терапію кветіапіном;
- БАР, зокрема при помірних і тяжких маніакальних епізодах, а також тяжких депресивних епізодів при БАР; для профілактики рецидиву захворювання в осіб із БАР, у хворих із маніакальними або депресивними епізодами, за яких кветіапін ефективний.

Як додаткову терапію Кетилепт® Ретард застосовують при тяжких депресивних епізодах у пацієнтів із тяжким депресивним розладом, в яких зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами.

Доповідач навів дані декількох клінічних випадків.

Клінічні випадки

Клінічний випадок 1: фіброміалгія

Пацієнтка С., 72 роки, лікар за фахом.

Анамнез. Хворіє протягом шістьох років. Для лікування використовували доступні в Україні та за кордоном методи (окрім психофармакотерапії), враховуючі об'єктивні прояви поширеного остеохондрозу зі стенозом спинального каналу; ефект був частковим і нестійким. Фіброміалгія у верхньолатеральній ділянці правого стегна. Поточне погіршення унеможливило продовження роботи. Оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) – 9 балів.

Психічний стан. Зумовлені болем стійкі порушення сну, психологічна реакція на обмеження професійної діяльності (оцінка тривоги за HADS – 13 балів).

Діагноз. Нозогенна тривожно-депресивна реакція у зв'язку з соматичним захворюванням.

Лікування. Комплексна мультимодальна реабілітація. Прегабалін у дозі 150 мг/добу на два приймання, Стимулотон – 50 мг зранку, Кетилепт – 25 мг на ніч.

Через шість днів лікування мало місце зниження рівня тривоги до 7 балів, редукція болю за ВАШ – з 9 до 4 балів, нормалізація сну. Відзначає надмірну седацію. Зниження дози Кетилепту до 12,5 мг.

Через 14 діб – скасування прегабаліну, через три тижні – Кетилепту. Поява епізодичної ситуаційної тривожності, збільшення активності у реабілітаційному процесі. Збільшення дози Стимулотону до 100 мг. Арт-терапія. На 21-й день – стабільний психічний стан, продовжує комплексу фізичну та психологічну реабілітацію, приймання Стимулотону в дозі 100 мг/добу.

Клінічний випадок 2: депресивний епізод із соматично зумовленим хронічним больовим синдромом

Пацієнтка Н., 47 років, лікар за фахом.

Анамнез. Хворіє протягом трьох років. Після травми внаслідок дорожньо-транспортної пригоди – хронічний больовий синдром, що суттєво знижує якість життя. Посттравматична деформація грудної клітки із хронічним больовим синдромом.

Тривалий анамнез приймання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Ефект частковий та нестійкий, побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту. Проходила курс фізичної реабілітації, біль редукувався, але швидко припинила заняття після виписки через «брак сил».

Психічний стан. Тужливий стан, песимістичне бачення майбутнього, думки про безглуздість життя, порушення апетиту, зниження ваги, рівень депресивної симптоматики за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) – 18 балів.

Діагноз. Депресивний епізод середнього ступеня тяжкості з соматичними симптомами.

Лікування. Комплексна мультимодальна реабілітація. Велаксин у дозі 75 мг/добу зранку. Через сім діб – збільшення дози до 150 мг/добу, через 14 діб – до 225 мг/добу.

Через чотири тижні застосування Велаксину спостерігалася редукція депресивної симптоматики за шкалою HDRS більше ніж на 50%, болю за ВАШ – із 8 до 4 балів.

Після виписки продовжує приймати Велаксин (рекомендовано тривало) під наглядом лікаря щомісячно. Зберігає належний режим фізичної активності. Біль періодично виникає, але не порушує працездатності. Не потребує регулярного використання НПЗП.

Клінічний випадок 3: соматоформний розлад

Пацієнтка Л., 57 років, педагог за фахом.

Анамнез. Тривожно-недовірливі риси особистості протягом усього життя, що загострилися під час хвороби. Мешкає сама після ранньої смерті чоловіка. Має дочку та онука.

Хворіє протягом 15 років. Страждає на головний біль: часті, практично щоденні напади по кілька годин. Біль, що розпирає та пульсує, відчуття печіння і стискання.

Тривалий анамнез застосування анальгетиків, антимігренозних препаратів, судинної терапії з приводу дисциркуляторної енцефалопатії. Лікування неефективне.

Психічний стан. Тривожна, фіксована на фізичних симптомах хвороби. Наявність психотравмувальної ситуації заперечує. Алекситимія за торонтською алекситимічною шкалою (ТАШ) – 27 балів. Показники за HADS: тривога – 11 балів, депресія – 8 балів.

Діагноз. Соматофомний (хронічний больовий) розлад у акцентуйованої особистості.

Лікування. Стимулотон у дозі 100 мг/добу, сприятливий клінічний ефект.

Висновки

Підсумовуючи доповідь, професор В.І. Коростій виклав схему ведення пацієнтів із психічними розладами.

Крок 1 – діагностика:

- симптоми психічного розладу (емоційна лабільність, тривога, депресія);
- клінічна виразність: субсиндромальна або синдромальна;
- нозологія: первинний психічний розлад, соматогенний чи коморбідний соматичному;
- тактика: самостійна курація, консультація психіатра, питання про шпиталізацію до психіатричного стаціонара.

Крок 2 – лікування:

- початок лікування: супровід транквілізатором 2-4 тижні;
- моніторинг стану: огляд через 1-2 тижні, надалі – щомісяця;
- оцінка ефективності лікування антидепресантом: через 4-6 тижнів рішення про зміну антидепресанту або аугментацію іншими засобами.

До факторів, що підсилюють ризик змін психічного стану пацієнтів, належать поліпрагмазія, високі дози препаратів, швидке введення, вузьке терапевтичне вікно, ниркова та печінкова недостатність, порушення гематоенцефалічного бар'єру (енцефаліт, порфірія), вплив стресу.

Загалом мультимодальний підхід дозволяє:

- «обійти» супротив і стигму стосовно психіатрії;
- розмежувати соматичні та психічні розлади;
- визначити зони компетенції членів команди;
- уникнути протистояння соматичного та психічного, інтегрувати пацієнта;
- поєднувати психотерапію «медичної» та «психологічної» моделі.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю: Ferrari з потужним двигуном і гальмами від велосипеда

У лютому 2020 року в Київському національному університеті імені Тараса Шевченка відбулася Науково-практична конференція «II Міжнародні консультації «Співпраця заради реформ у системі охорони психічного здоров'я». Ця визначна подія об'єднала вітчизняних і зарубіжних спеціалістів – лікарів, психологів, фахівців із соціальної роботи та педагогів – навколо обговорення останніх наукових досягнень і практичного досвіду роботи з дітьми, які мають розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ). Проблеми пацієнтів із РДУГ потребують комплексного розв'язання, розробки окремої політики, яка може об'єднати програми спеціалізованої психіатричної, неврологічної, загальномедичної допомоги, психологічні втручання на макро- та мікросоціальному рівнях, педагогічний супровід з урахуванням особливих освітніх проблем, низку заходів у галузі ювенальної юстиції тощо.

Від 5 до 10% дітей у популяції мають РДУГ, у третини з них симптоми залишаються і в дорослому віці. Більш ніж у половини таких пацієнтів виявлено щонайменше ще один психічний, емоційний або поведінковий розлад: тривожний, депресивний, нав'язливий, а також різноманітні неврологічні. Основна частка дітей із РДУГ мають високий рівень інтелектуального розвитку та значущі креативні здібності, але через поведінкові прояви розладу часто не можуть реалізувати свій освітній та соціальний потенціал. Вони зазнають цькування у суспільстві; підлітки із РДУГ, зокрема, нерідко потрапляють у конфлікт із законом.

Психічне здоров'я та благополуччя громадян має бути пріоритетом безпекової політики держави, а Україна потребує системних змін у галузі психічного здоров'я. Співпраця фахівців різних сфер – тренд сучасності у всьому світі. Для розвитку науки та втілення її досягнень у практику значення вузькоспеціалізованих професійних конференцій важко переоцінити. На них спеціалісти різноманітних галузей мають можливість ознайомитись із сучасними формами організації колаборативної роботи мультидисциплінарних команд і кращими міжнародними практиками. Адже для успішної соціалізації діти із РДУГ потребують не однобічної, а комплексної психологічної, медичної та соціальної підтримки. Важливо також не забувати про підтримку батьків і рідних людей із розладом психіки: вони мають отримувати усебічне інформування щодо розладу та системну допомогу на державному рівні. Інклюзивний підхід у розв'язанні проблеми передбачає їхнє активне залучення до дискусії, навчання та просвіту щодо РДУГ. Саме в такому форматі відбулися Міжнародні консультації «Співпраця заради реформ у системі охорони психічного здоров'я».

Варто зазначити, що це вже другі Міжнародні консультації (торік вони були присвячені психічному здоров'ю та психологічному благополуччю дітей). Організаторами конференції у цьому році виступили Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Незалежна асоціація психологів, Українська психологічна асоціація, Асоціація психіатрів України, Міжнародний некомерційний фонд «Права людини у сфері психічного здоров'я (Федерація глобальних ініціатив у психіатрії)», а також Благодійний фонд розвитку інновацій у медицині «РІМОН». Захід відбувся за сприяння Ізраїльської коаліції травми та Нідерландського фонду превенції суїцидів 113.

Перший день роботи Міжнародних консультацій був присвячений обговоренню сучасних поглядів на проблему РДУГ. Заступник декана з міжнародних зв'язків та наукової роботи факультету психології КНУ ім. Тараса Шевченка **Світлана Юріївна Пащенко** зазначила у виступі, що формат співпраці спеціалістів різних медичних сфер на сьогодні є надзвичайно прогресивним і продуктивним. Він дозволить опрацювати корисні рекомендації, завдяки яким органи державної влади, законодавці зможуть розробити й об'єднати програми різних галузей медичної допомоги, психологічні заходи на макро- й мікросоціальному рівнях, педагогічний супровід з огляду на особливі освітні проблеми, важливі кроки у галузі ювенальної юстиції в цілісну комплексну загальнодержавну політику щодо організації допомоги хворим на розлади аутистичного спектра.

Аксана Анатоліївна Філіпішина, начальниця Управління з питань дотримання прав дитини, недискримінації та ґендерної рівності Секретаріату Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини наголосила на дефіциті уваги до прав дітей із психічними розладами в Україні. Спікерка наголосила, що це простежується, зокрема, на випадках необґрунтованого спрямування таких пацієнтів до спеціалізованих шкіл-інтернатів.

Олена Михайлівна Ліщишина, к. мед. н., начальниця відділу стандартизації медичної допомоги департаменту оцінки медичних технологій ДУ «Державний експертний центр МОЗ України» доповіла про українську адаптацію клінічних настанов щодо діагностики та лікування дітей, підлітків і молоді з дефіцитом уваги та гіперактивністю. Крім того, вона наголосила на необхідності навчання батьків/опікунів пацієнтів із РДУГ стратегіям управління проблемною поведінкою дитини, важливості їхнього інформування про роботу інклюзивно-ресурсних центрів (ІРЦ) в Україні, а також розповіла про особливості психофармакотерапії при РДУГ, яка має ґрунтуватися на засадах доказової медицини.

Власне, на необхідності всебічного інформування батьків, педагогів, фахівців, які мають справу із РДУГ, наголосили всі доповідачі заходу. **Сергій Віталійович Литвин**, аспірант кафедри психодіагностики та клінічної психології факультету психології КНУ ім. Тараса Шевченка, нейропсихолог, зауважив, що РДУГ нині – популярний діагноз, і ним часто зловживають. Водночас 30% таких пацієнтів потребують обов'язкового медикаментозного лікування, і це потрібно теж враховувати.

Як вважає к. психол. н., доцент кафедри психодіагностики та клінічної психології КНУ ім. Тараса Шевченка **Каріне Олегівна Малишева**, фармакологічне лікування РДУГ без необхідного психологічного супроводу може мати ускладнення у дорослому віці. Тому для діагностики й подальшого лікування РДУГ надзвичайно важливими є як медичний, так і психологічний огляд та супровід.

Дмитро Ігорович Марценковський, аспірант кафедри психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О. Богомольця (м. Київ), у доповіді про РДУГ як фактор ризику антисоціальної та самоушкоджувальної поведінки підкреслив, що найбільші ризики мають пацієнти з комбінованою формою РДУГ.

Катерина Іванівна Бояршинова, керівниця психологічної служби КНУ ім. Тараса Шевченка, презентувала доповідь «Булінг дітей з РДУГ: діагностичний складник», у якій зазначила, що діти, які мають РДУГ, частіше за інших потрапляють у ситуації булінгу – чи то у позиції жертви, чи кривдника, чи кривдника жертви. Лекторка розповіла про те, що (і хто) «штовхає» дитину опинитися у тій чи іншій позиції, якими є особливості таких індивідуумів та описала механізм покрокових дій у ситуації булінгу дітей із РДУГ. Важливо пам'ятати, що «булінг може бути завершений тільки за втручання третіх осіб», – підкреслила вона.

Ігор Анатолійович Марценковський, завідувач відділу психічних розладів дітей та підлітків ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України» (м. Київ), зупинився на складнощах диференційної діагностики розладів поведінки, висвітлив

особливості гіперактивності й імпульсивності, що зумовлені РДУГ та манією/гіпоманією при біполярному розладі. Особливого педагогічного та психологічного супроводу, раннього фармакологічного лікування потребують учні з подвійною діагностикою цих розладів. Доповідач навів загальні настанови для вчителів і шкільних психологів щодо втручань, які дозволяють задовольнити особливі освітні проблеми цих дітей.

Психологічні втручання мають передбачати такі заходи, як:

- індивідуальна терапія з дитиною (когнітивно-поведінкова терапія, тренінг соціальних навичок);
- групові тренінги – батьківські, поведінкові тренінги (менеджмент) у класі;
- втручання з використанням помічників вчителя (тюторів) на певний час;
- психоосвітня робота (консультування) викладачів та батьків;
- менеджмент з опорою на батьківську само- та взаємодопомогу.

Менеджмент самоврядування у старших підлітків має на меті формування навичок самоконтролю. Втручання передбачає складання реєстру випадків проблемної поведінки та співпрацю з однолітками в їхньому подоланні, набуття навичок оцінювання успішності власної поведінки, самостійно підкріплювати бажану поведінку за рахунок нагород, дотримуватися керівних принципів продуктивності/точності, встановлювати своєчасні цілі. Результатом цих дій має бути поліпшення спілкування.

Учасники першого дня конференції мали змогу поспілкуватися наживо та за допомогою скайп-зв'язку з міжнародними експертами **Кетрін Крімер** (Ірландія) та **Марайкою ван Генабік** (Нідерланди), а також із дорослою пацієнткою з РДУГ з Ізраїлю. На додачу, були ретельно обговорені питання профілактики самогубств серед молоді та впливу проблем психічного здоров'я, зокрема РДУГ, на кримінальну поведінку.

Крім того, увагу було приділено ефективності пробації та рецидивів злочинної поведінки серед підлітків і молодих дорослих із РДУГ за допомогою програм превенції із застосуванням метадону та метилфенідату. Підлітки із РДУГ, які перебували у конфлікті з законом та отримували терапію психостимуляторами, продемонстрували значно нижчий ризик рецидивів злочинної діяльності, вживання наркотиків та формування залежної від алкоголю поведінки.

Тематика другого дня конференції була різноманітною, зокрема обговорювалися діагностичні інструментарії для оцінювання психічного здоров'я дітей та підлітків.

Магістр бізнес-адміністрування, доктор медицини, професор психіатрії дітей та підлітків відділу психіатрії медичного факультету Університету Массачусетса (США) **Борис Лорберг** презентував учасникам заходу інструмент, що надає показники роботи на індивідуальному та системному рівнях. Спікер описав РДУГ метафорично – як автомобіль Ferrari з потужним двигуном і гальмами від велосипеда.

Член-кореспондент Національної академії педагогічних наук України, заступниця директора з наукової роботи Інституту соціальної та політичної психології НАПН України (м. Київ), д. психол. н. **Любов Антонівна Найдьонова** виступила з доповіддю про цивілізаційні ризики кіберсоціалізації. Лекторка описала деформації вольових процесів і почуття вітальності у неповнолітніх кіберкористувачів.

Віртуалізації та феномену самогубства у цифровій реальності присвятила виступ **Ольга Сергіївна Шевчук**, аспірантка

кафедри психодіагностики та клінічної психології факультету психології, психологиня Психологічної служби КНУ ім. Тараса Шевченка.

Тетяна Олексіївна Скрипник, аспірантка НДІ психіатрії МОЗ України відділу психічних розладів дітей та підлітків, лікарка-психіатриня дитяча клініки КНУ ім. Тараса Шевченка розповіла про реалії та перспективи інклюзивної освіти для дітей і підлітків із РДУГ в Україні. Також вона відповіла на запитання батьків, діти яких страждають на РДУГ.

Наказом МОЗ України, що погоджений із Міністерством освіти та науки і Міністерством соціальної політики № 1060 від 08.05.2019 р., встановлено п'ять рівнів підтримки осіб з особливими освітніми потребами субвенціями державного бюджету. Саме для дітей із РДУГ з обмеженням у функціонуванні від 5-20 до 35% передбачені другий або третій рівень підтримки.

У реальній практиці, на жаль, є низка проблем в отриманні регламентованої законом підтримки у навчанні дітям з РДУГ. ІРЦ часто не розглядають дітей із проявами РДУГ як осіб, що мають певний психічний розлад. Із цього випливає, що дана категорія дітей не визнається як така із особливими освітніми потребами. Серед спеціалістів ІРЦ поширені уявлення, що симптоми РДУГ є наслідком проблем виховання, поведінки і не мають стосунку до певного психічного розладу.

Під час включення з Нідерландів учасники конференції могли поставити свої запитання фахівцям Нідерландського фонду превенції суїцидів 113. На додачу, живу дискусію викликала лекція старшого викладача Лондонського університету, керівника магістерської програми з дитячої та підліткової психіатрії, консультанта з дитячої та підліткової психіатрії лікарні Модслі доктора **Дениса Угріна** (Велика Британія), присвячена самоушкодженням та суїцидам у дітей та підлітків. Ізраїльську концепцію профілактики суїцидів презентувала **Аскаров Хавацелет**, експертка з питань суїцидів та тренерка з відповідних програм роботи МОЗ Ізраїлю, сімейна психотерапевтка (Ізраїльська коаліція травми).

Підсумовуючи дводенну роботу науково-практичної конференції «II Міжнародні консультації «Співпраця заради реформ у системі охорони психічного здоров'я», слід зауважити, що проблематика діагностики й лікування РДУГ не просто масштабна – вона має глобальний характер, а проблема є комплексною. Отже, розв'язувати її варто теж у колаборації, за співпраці фахівців різних галузей, враховуючи досвід і досягнення, зокрема, зарубіжних спеціалістів, знімаючи стигму щодо РДУГ у суспільстві.

Підготувала ***Інна Бєлінська***

Автор фото: Володимир Беспалов

Мама заговорить?

Бабуся піде на качелі?

Дізнайтесь більше про ефективне лікування

КСАВРОН

едаравон 30 мг

ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА

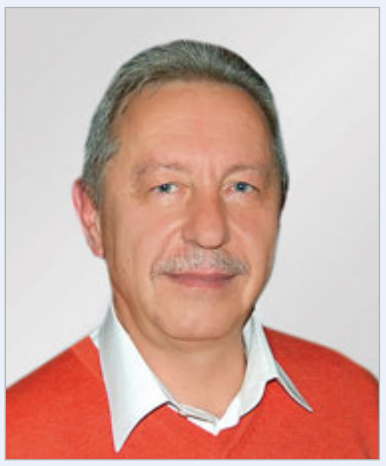
СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (OH), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекисне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку.
На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **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 пачці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у пачці 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.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

С.П. Московко, д. мед. н., професор, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Догляд та лікування в гострому періоді інсульту: необхідне, достатнє та межі дозволеного

Ця публікація містить огляд основних положень для організації догляду за пацієнтами в гострому періоді інсульту, що ґрунтуються на поточних рекомендаціях і найкращому клінічному досвіді. Це є доступним для вивчення в сучасній літературі, обговорюється фахівцями на різноманітних форумах, передається наочно при візитах та навчанні в успішних центрах тощо. Мета – допомогти новим інсультним центрам в організації процесу ведення хворих, доповнивши документальний супровід (локальний протокол та маршрут пацієнта) ключовими положеннями з догляду для мінімізації ризиків ускладнень і збільшення шансів позитивного наслідку захворювання. В цьому сенсі матеріал відбиває власні особистий досвід та погляди і є продовженням попередньої публікації (Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія», № 1 (52), 2020).



С.П. Московко

Розуміючи існування проблеми «лікування» інсульту в середовищі фахівців, які цим займаються – в сенсі додаткових терапевтичних втручань протягом перебування пацієнта в стаціонарі – вважаю доцільним обговорити це питання, принаймні, позначити межі дискусії. Не є секретом надзвичайне і навіть катастрофічне різноманіття підходів до супровідного лікування інсульту на теренах України. Це часто зводить нанівець всі зусилля з імплементації основаних на доказах принципів ведення хворих та має негативні наслідки як для здоров'я пацієнтів, так і для їхнього матеріального становища. З іншого боку, було б зарозумілим вперто відстоювати позицію негативізму (нігілізму!..) стосовно фармакологічного втручання, ґрунтуючись лише на тезі, що в діючих клінічних настановах існує невизначеність у цьому питанні, та загальна рекомендація на даний час – не застосовувати тих чи інших втручань, бо не існує достатніх доказів...

Натомість, не слід заперечувати клінічний досвід фахівців, які ґрунтують свою позицію на результатах практичної роботи. Хоча можна стверджувати, що «прийняття рішення за подібністю попереднього результату» є хибним і недостатньо доказовим за наявними правилами. Однак це потребує обговорення...

Питання догляду в гострому періоді інсульту

Після визначення стратегії лікування (тромболітична терапія за можливості або звичайне ведення хворого, що потрапив до лікарні за межами «терапевтичного вікна», чи у пацієнта визначили геморагічний характер інсульту) і відповідних початкових дій настає період, який найбільшою мірою можна охарактеризувати як «догляд». У цьому терміні, насправді, криється достатньо глибокий сенс: по-перше, мається на увазі, що процес гострого пошкодження тканини мозку практично завершився (за основним механізмом – ішемія або крововилив у речовину), і далі маємо справу із залишковими явищами та резидуальними реакціями цілого організму. Тобто всі зусилля логічно мають бути спрямовані на підтримання фізіологічних функцій організму в умовах знерухомлення пацієнта та його неспроможності до самообслуговування і запобігання вторинним ускладненням (чи боротьбі з ними) у ситуації, що склалася.

Однак насправді патологічний процес пошкодження не обмежується терміном 4-6 год. Він продовжується за рахунок численних процесів, які ініціюються критичною ішемією – від цитотоксичного та вазогенного набряку мозку, цитокінового, перекисного і вегетативного стресу до процесів запалення, медіаторного й іонного дисбалансу до процесів апоптозу й відстроченого некрозу тканини мозку. Згадані патофізіологічні процеси (далеко не повний перелік) розтягнуті у часі та займають період від годин до тижнів захворювання. До того ж не слід забувати про те, що практично паралельно з ними починаються процеси відновлення тканини та здійснення функцій регенерації, компенсації й адаптації. Все це стимулює пошук засобів впливу за рахунок додаткової терапії в госпітальному періоді, але це питання залишається дуже контроверсійним на рівні визнання доказової бази та включення у поточні рекомендації. У більшості останніх (2017-2019) навіть не передбачено такого розділу, і автори не переймаються дискусією на подібні теми. Не вважаю, що це розумно та доцільно...

Проте давайте спершу подивимось, що рекомендують сучасні керівництва у сенсі ведення періоду «догляд». Нижчевикладене дуже важливе у тому сенсі, що перелік заходів із догляду органічно входить до мінімальних вимог ведення пацієнтів з інсультом та є обов'язковим компонентом локальних протоколів/маршрутів хворого – документального супроводу. Це має бути цілісний комплекс заходів та дій, не обраних випадково, й таких, що уособлюють в собі мінімальні гарантії якісної допомоги.

У цій публікації використані посилання на канадські рекомендації з лікування гострого ішемічного інсульту (2018), настанови Американської асоціації серця та Американської асоціації з вивчення інсульту (AHA/ASA, 2019), останнє повне керівництво із проблеми інсульту під редакцією M. Brainin та W.-D. Heiss (2019), а також настанови з надання допомоги при інсульті Університетської клініки м. Берн (Швейцарія), люб'язно перекладені українською доктором Д. Лебединцем [1, 2]. Рекомендації щодо найкращих практик лікування гострого інсульту в Канаді: долікарняна, невідкладна допомога та стаціонарне лікування (оновлене 6-те видання, 2018) доступні також українською мовою у регіональній версії *International Journal of Stroke* (2018; Т. 13 (9): 949-984). Необхідні в контексті коментарі будуть виділені курсивом.

Перший блок у глобальному процесі догляду за хворим є *діагностичним*: вимір та моніторинг змін в основних фізіологічних параметрах – вітальних функціях, як-то артеріальний тиск (АТ), частота і параметри пульсу, частота дихання, температура тіла; додається контроль за виділеннями й обсягом спожитого харчування та рідини. Це звичайний набір процедур у стаціонарі, але в умовах спостереження за пацієнтом з інсультом кожен компонент має особливе значення – за змістом і прогностичними властивостями.

АТ, що зазвичай підвищений з моменту початку мозкової катастрофи як реакція організму на ішемію мозку, не потребує втручання. За виключенням таких обставин: у разі геморагічного характеру інсульту (встановленого при нейровізуалізації) агресивне утримання тиску в межах >140 мм рт. ст. (при масивних геморажах рекомендовано навіть >130 мм рт. ст.) є єдиною можливістю зменшити ризик експансії гематоми в перші 24-48 год.

При ішемічному характері процесу показаннями для дій вважаються рівні >220/110-120 мм рт. ст. По-перше, це привід для невідкладного втручання у найгострішому періоді, в межах «терапевтичного вікна», для можливості розглянути питання про процедуру тромболізису (мета – не більш ніж 180/110 мм рт. ст. при старті процедури) [2]. По-друге, при пізніших термінах стоїть питання про стійкість індивідуальних механізмів авторегуляції, ймовірність їхнього зриву тотально, а не тільки в зоні ішемії, а також неконтрольованої гіперперфузії мозку (мозковий криз). До того ж слід брати до уваги, особливо в осіб старшого віку та з анамнезом серцевих проблем, ризики тривалої гіпертензії щодо серця і судин (серцева аневризма, гостра лівошлуночкова недостатність, дисекція аорти або прееклампсія/еклампсія тощо). Загальна рекомендація: якщо є потреба чи обґрунтоване рішення знижувати тиск, це слід робити в межах не більш ніж 15% від висхідного рівня. Стрімкіший розмах зменшення тиску може призвести не тільки до значного зниження перфузії у зоні ішемії, але й зриву авторегуляції у мозку загалом.

Предиктором негативного віддаленого (90-й день) наслідку інсульту, як і предиктором ускладненого перебігу гострого періоду є значні коливання тиску (варіабельність) – великий розмах, що фіксується протягом коротких проміжків часу – 12-24-72 год (власні результати і відповідна література останніх років). Цей фактор має звертати на себе увагу і бути додатковим приводом для щонайшвидшого відновлення або імплементації антигіпертензивної терапії (з пролонгованою дією препаратів на заміну короткочасних втручань). Слід пам'ятати, що так звана вегетативна нестабільність (коливання АТ, пульсу, рисунку та частоти дихання, підвищення температури, пітливість тощо), особливо в поєднанні з навіть незначними змінами свідомості чи загальної активності (пригнічення уваги до оточуючого, пасивність, сонливість тощо) є ранніми ознаками прогресуючого набряку мозку, гравітаційного перерозподілу тиску в порожнині черепа з тиском на серединні та стовбурові структури. Це визначає необхідність ретельного спостереження за станом хворого в перші 72 год – кожні 4-6 год має бути свідоцтво про оцінку стану. Також повинні бути передбачені спеціальні форми для медсестринського персоналу (на кшталт SNOBS чи подібних, які надаються ініціативою Angels, українською мовою).

Але головною визначеною моніторинговою тріадою є температура, рівень цукру в крові та дослідження функції ковтання [1]. Ці положення об'єднані у протоколі FeSS (Fever, Sugar, Swallowing: лихоманка, цукор, ковтання), розробленому в Сестринському дослідному інституті та низці провідних клінік Австралії (проєкт QASC, що працює в Україні).

Існує достатньо доказів негативного впливу на перебіг та наслідки інсульту підвищення температури (незалежно від джерела її походження), рівня цукру в крові (як в осіб зі встановленим цукровим діабетом, так і в ситуації реактивної гіперглікемії). Це підвищує ризик негативних наслідків інколи вдвічі. Тому в разі виявлення загрозливих відхилень (t^0 >37,5^{0}C чи цукор крові вищий за 8-10 ммоль/л), необхідні невідкладні втручання: застосування антипіретиків (парацетамол) і підшкірні ін'єкції простого інсуліну, дробно, під контролем аналізів, щоб уникнути небезпечної раптової гіпоглікемії. На подібні дії має бути розроблений чіткий протокол – як спостереження, так і втручання.

Надзвичайно важливою є вчасна діагностика розладів ковтання, які зустрічаються майже в 37-78% випадків інсульту [2]. Хоча в останніх американських рекомендаціїях (2019) наголошено на недостатній кількості наявних доказів про те, що імплементація протоколу скринінгу дисфагії знижує ризик смерті та залежності (?), вони одночасно наводять дані про більший відсоток розвитку пневмонії у пацієнтів, в яких скринінг не проводили: 13,1% проти 1,9% (!). Правило *«Nil per os»* в перші 24-48 годин, поки не буде проведений скринінг дисфагії, здається апріорі розумним і може знизити ризик аспіраційної пневмонії суттєво.

Сама процедура може бути доволі простою у виконанні (ковтання води з 1 чайної ложки – ковтання води з 5 чайних ложок послідовно – пиття з чашки, послідовними ковтками), але надає цінну інформацію не тільки щодо дисфагії як такої (попирхування, зниження звучності голосу), але й інтимних механізмів її розвитку, наприклад апраксії акту ковтання (затримка рідини у роті, відсутність ініціації ковтання, ігнорування необхідності ковтання тощо; часто поєднується з неспроможністю за командою висунути язик із рота). В цьому розумінні непересічною є допомога фахового логопеда, тренованого в галузі розладів ковтання – діагностиці та лікуванні/реабілітації. Просте очікування відновлення ковтання – не найкраща стратегія. Діагностика й розуміння інтимних механізмів дисфагії у конкретного хворого має стимулювати процедури ранньої реабілітації цього розладу.

Натомість, виявлення порушень ковтання сприяє прийняттю рішення забезпечити харчування та підтримання водного балансу за допомогою гастрального зонду. Його встановлення через ніс і розміщення не надто комфортні для більшості пацієнтів (часто є джерелом неспокою, негативізму щодо персоналу тощо), проте переваги контролю за станом хворого і зменшення ризику аспіраційної пневмонії не викликають сумніву з точки зору повсякденної практики.

Немає сенсу детально обговорювати процедури гігієнічного догляду (піклування за шкірою, уникнення будь-яких подразнень чи тертя, зокрема з «благородною» метою масажу), але буває дуже прикро, коли нехтування елементарними правилами впливає на перебіг захворювання вельми негативним чином (мацерації шкіри, пролежні, інфекційні ускладнення тощо). Гігієнічні процедури мають бути розписані в протоколі догляду за часом, частотою і щодо тяжкості стану хворого [1].

Внутрішньогоспітальна профілактика та контроль ускладнень, спричинених інсультом

Незважаючи на найкращий догляд, пацієнти з інсультом мають надзвичайно високу ймовірність розвитку тих чи інших ускладнень внаслідок інсульту – ризик хоча б одного з них оцінюється від 25 до 85%, що призводить до підвищення смертності, пролонгації госпіталізації та збільшення видатків [1]. Найчастіше згадуються інфекції сечових шляхів, пневмонія, лихоманка та тромбоз глибоких вен (ТГВ) кінцівок. Вірогідність цього слід передбачати у кожного пацієнта, хоча, безумовно, фактор віку, ожиріння, цукрового діабету та низки супутніх захворювань збільшують ризики, але не роблять цих хворих особливою цільовою когортою для уваги.

Рання мобілізація пацієнтів залишається предметом дискусій та суперечностей. У канадській настанові з найкращої клінічної практики наголошено, що за результатами дослідження AVERT рання мобілізація знижувала вірогідність сприятливих наслідків: оцінка через три місяці, відношення шансів 0,73; 95% довірчий інтервал 0,59-0,90; p=0,004) [1]. Разом із тим аналіз показав, що короткі, але частіші процедури мобілізації в ранньому періоді після інсульту асоційовані з покращенням прогнозу, хоча збільшення хвилин активності на день має тенденцію до його погіршення. Тобто краще «частіше, але коротше»! Власне, така стратегія відповідає комплексу завдань – запобігти *втомленню*, що виникає швидко при спробах виконати «незвичні» дії в умовах інсульту, *психологічному стресу*, коли пацієнт переконується у своїй неспроможності робити, здавалося б, елементарні речі й відчуває всю катастрофічність раптової залежності від оточуючих, пом'якшити розмах *вегетативних реакцій*, особливо ортостатичних, що часто розвиваються після 3-5-денного лежання. З іншого боку, частий контакт команди із хворим стимулює когнітивну активність – запоруку переходу до свідомого етапу реабілітації.

Практична рекомендація: при перших спробах перевести пацієнта в положення сидячи, особливо перших вертикалізаціях, необхідно протокольно проводити ортостатичний тест (виміряти АТ у положенні лежачи і потім – через 3 хв сидіння або стояння). Будь-які тенденції до зниження АТ, не кажучи вже про критеріальні пороги зниження на 20 мм рт. ст., мають привести до прийняття рішення з надзвичайною обережністю продовжувати активізацію хворого. Частота цього феномена значно вища, ніж вважають. Корисним є одночасне використання портативних пульс-оксиметрів, які дозволять стежити за швидкими реакціями пульсу під час процедури.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Рання активізація хворого є наріжним каменем профілактики ускладнень – пневмонії, інфекцій сечовидільної системи, ТГВ кінцівок, пролежнів тощо. Але вона можлива лише у разі стабілізації стану хворого – за повного відновлення свідомості, нормалізації гіперактивності вегетативної та серцево-судинної систем, клінічної стабілізації соматичного й неврологічного стану. Дуже рання та інтенсивна активізація, навіть у випадках інсульту легкої чи середньої тяжкості, в межах перших 24-48 год, не вітається у більшості сучасних рекомендацій. По-перше, наголошується на необхідності попередньої оцінки ситуації реабілітаційним професіоналом (у перші 24-48 год), початку активності лише у разі відсутності протипоказань (*рівень доказовості B*). По-друге, реабілітаційну терапію слід починати якомога раніше, щойно встановлено медичну спроможність пацієнта брати активну участь у реабілітації (*рівень доказовості A*) [1]. Клінічне рішення має бути прийняте індивідуально.

Профілактику венозного тромбоемболізму доцільно розглядати для всіх пацієнтів. Високий ризик визначають у тих, хто не може рухати однією чи обома кінцівками, нездатний до мобілізації самостійно, має попередню історію тромбоемболізму, в дегідратованих пацієнтів чи за наявної коморбідності, наприклад онкопатології [1].

Профілактичні заходи варто починати невідкладно, якщо немає протипоказань (системних чи внутрішньочерепних кровотеч). Відсутні сталі докази на користь переваги застосування інтермітуючої пневматичної компресії спеціальними пристроями над фармакологічною профілактикою (низькомолекулярні гепарини або нефракціонований гепарин в осіб із нирковою недостатністю). Тривалість заходів визначають індивідуально, але для імобілізованих пацієнтів – зазвичай не більш ніж 30 днів. Дуже важливими моментами залишаються рання активація та адекватна гідратація.

Використання постійного катетера для контролю виділень має бути обережним через ризик розвитку інфекції сечового тракту (*рівень доказовості A*). Катетер потрібно піддавати щоденній ревізії та видаляти так швидко, як тільки можливо (*рівень доказовості A*) [1]. Безумовно, використання катетера значно полегшує роботу персоналу з догляду, що часто є мотивом для проведення процедури. Але ризики інфекції, травматизації сечовидільних шляхів, міхура і тривалої відсутності довільної активності з контролю сечовипускання («детренованість») мають бути враховані та збалансовані з перевагами полегшення догляду. Одним із важливих діагностичних моментів є застосування ультразвукових методик для неінвазивного контролю залишкової сечі, запобігання умов розвитку міхурової інфекції. Це доступний метод, і його слід використовувати на постійній основі.

Одним із контроверсійних питань гострого періоду в практичній площині лишаються судоми, що зазвичай сприймаються як серйозний прогностичний фактор, який потребує втручання. Однак більшість судомних епізодів, особливо на початку розвитку симптоматики інсульту, є одиночними і не повторюються в майбутньому. Втручання, особливо із «профілактичними» намірами, не потрібні й навіть можуть змінювати стан свідомості, деформуючи діагностичну кваліфікацію стану хворого. Тільки у разі повторних епізодів судом необхідно призначати супутнє лікування за принципами щодо вторинної судомної активності, не відмінне від інших симптоматичних судом при неврологічних захворюваннях.

Делірій є розладом свідомості зі змінами у когнітивній сфері, появою порушень у сприйнятті, що розвивається в короткі терміни, демонструє виразні флуктуації протягом дня і не може бути пояснений попередньо наявною деменцією. Делірій часто ускладнює перебіг гострого інсульту – в 10-48% випадків [3]. Оцінка деліріозного стану ґрунтується на методі дослідження сплутаності (CAM) [4]. Він включає фіксацію гострого початку розладу, оцінку неуважності, дезорієнтованого мислення, порушення рівня свідомості (нормальна активність, підвищена пильність та збудливість, летаргічність – сонливість, але легко активується, ступорозність – важко активується і складно привернути увагу або кома – непробудний стан), дезорієнтованості в місці та часі, зниження пам'яті на поточні події, порушення сприйняття (галюцинації, ілюзії), наявного психомоторного збудження або, навпаки, психомоторної ретардації та розладів циклу сну – неспання.

Сукупність кваліфікацій за цими пунктами дозволяє визначити делірій і спрямувати зусилля на його усунення. Стандартним є застосування подвійної чи потрійної дози вітаміну B_1 внутрішньовенно (апріорі передбачається можливість алкогольного делірію) та седативних препаратів, як-то бензодіазепін (у разі алкогольного) чи нейролептики в малих або помірних дозах (кветіапін по 12,5 мг поступово / максимальна доза – 800 мг/добу; рисперидон по 2х0,5 мг/добу, максимальна доза – 16 мг/добу; галоперидол по 0,5-1 мг поступово, максимальна доза – 60 мг/добу). Якщо ситуація не стабілізується – потрібне переведення у відділення інтенсивної терапії для перфузійного тривалого введення дексмедетомідину або пропофолу.

Кардіоваскулярне спостереження є неодмінною частиною догляду та діагностики, моніторингу стану в гострому періоді інсульту. По-перше, серцево-судинна система найбільш очевидним чином реагує на мозкову катастрофу – як змінами тиску, так і порушеннями ритму серця та навіть гострим коронарним синдромом. Це загрозливі стани, які самі по собі потребують моніторингу та відповідного втручання. Проте особливим завданням спостереження є скринінг і діагностика можливих раптових порушень ритму серця з метою встановлення їхнього вірогідного відношення до ґенезу інсульту (кардіоемболічний підтип). Підтвердження цього факту значно впливає на прийняття рішення щодо застосування програми вторинної профілактики у конкретного пацієнта – вибору антиагрегантної чи антикоагулянтної терапії. Оптимальним зазвичай є холтерівський моніторинг ритму – у настановах рекомендовано проводити його принаймні три доби поспіль. За наявності приліжкового індивідуального монітора (особливо з функцією пам'яті) достовірну інформацію може отримати медичний персонал блоку інтенсивного спостереження, з фіксацією в документах наявних епізодів, їхньої тривалості та характеристик.

Щоденний контроль стану хворих з інсультом включає звичайні процедури і хворобоспецифічні моменти. Прикладом є рекомендації з настанов щодо надання допомоги при інсульті Університетської клініки м. Берн (Швейцарія).

Щоденний контроль стану пацієнтів з інсультом

1. **Неврологічна оцінка**
   - Оцінка за шкалою NIHSS та симптомно-орієнтоване функціональне обстеження (результати фізіо-, ерготерапії, логопедії)
   - Депресія? Розлади режиму сну?
2. **Клінічна оцінка функції внутрішніх органів**
   - Компенсація функції серця
   - Легені
   - Органи черевної порожнини
   - Лихоманка?
3. **Моніторинг**
   - Значущі порушення серцевого ритму (із визначенням причини, серцевої патології)
   - Цільові показники АТ? Фактичні показники АТ?
4. **Мобілізація?**
5. **Харчування, дисфагія?**
6. **Лабораторні аналізи?**
   - Зокрема електроліти, параметри запального процесу, функція нирок, гемостаз
7. **Медикаментозне лікування**
   - Антитромботична терапія?
   - Профілактика ТГВ?
   - Антигіпертензивна терапія?

Як бачимо, основна увага приділяється моніторингу (зокрема лабораторному) основних функцій та гомеостазу. Проте важливими для щоденної оцінки та інтерпретації є обговорення процесу активації та мобілізації, харчування і стану дисфагії, профілактики ТГВ і перебігу сприйняття призначеної вторинної профілактики. Час перебування у стаціонарі має бути ефективно використаний для впевненості у сприятливій переносимості комплексу вторинної профілактики інсульту, що є запорукою достатнього комплаєнсу пацієнта після виписки.

Також у згаданих настановах наводиться алгоритм оцінки при погіршенні неврологічного стану. Це перелік найчастіших можливих причин погіршення, які слід розглянути для визначення подальшої тактики дій.

Неврологічне погіршення

- ? Повторний інфаркт
- ? Локалізація інфаркту: наприклад, вторинне інфарктування частіше в ділянці внутрішньої капсули або мосту головного мозку
- ? Гемодинамічний інфаркт: пов'язаний з АТ? Із мобілізацією?
- ? Крововилив
- ? Підвищення внутрішньочерепного тиску
- ? Епілептичний напад
- ? **Інфекційні ускладнення**
- ? **Седація**
- ? Психогенні чинники

...та інші менш часті причини

Щодо кожного з перерахованих сценаріїв розвитку подій необхідно мати попередньо розроблений і прописаний у протоколі алгоритм з огляду на місцеві обставини та ресурси. Але передбачати таку можливість слід безумовно.

Як щодо лікування – у сенсі додаткових препаратів, спрямованих передусім на збереження життєздатності пошкодженої частини мозку, зони пенумбри чи стимуляції процесів репарації тканини мозку тощо? Те, що прийнято розглядати в межах концепцій «нейропротекції» чи «цитопротекції» (останнє, на думку фахівців, є більш прийнятним терміном)? Де межі допустимого, необхідного та дозволеного?

Це питання і досі належить до найбільш контроверсійних. Зазвичай використовується риторика на кшталт того, що «в сучасних настановах про це нічого не сказано», або ж є фраза про відсутність поточної інформації та доказів на користь ефективності застосування препаратів із такою потенційною спроможністю. Можна було б пристати на таку позицію, але якість та сила подібних рекомендацій є під великим сумнівом (принаймні на мою думку).

Наприклад, в останній американській настанові (2019) не рекомендоване фармакологічне чи нефармакологічне лікування з потенційно нейропротективною дією [2]. Зокрема, тут наведені дані дослідження магнезії у підвищених дозах, інфузія якої відбувається якомога раніше після початку симптомів (FAST-MAG, 2015), випробування ефективності та безпеки альбуміну при гострому ішемічному інсульті (ALIAS, 2013-2016) та кокранівського метааналізу досліджень із гемодилюції з початком терапії в межах 72 год (2014). Результати наведених робіт не підтвердили припущень про ефективність, тому їхнє застосування на практиці не рекомендоване. І це все! Зважаючи на те що з попередньої редакції рекомендацій (2013) пройшло немало часу, видається дивною повна відсутність огляду досліджень та подій, що відбувались у цій царині за останнє десятиліття. Просто автори (експертна група) вирішили не розглядати це питання...

Одночасно у даній настанові вказується, що вони «забезпечують загальні рекомендації, які ґрунтуються на поточних доступних доказах...», а також є дуже знакове уточнення: *«Це керівництво...не має застосовуватися для всіх пацієнтів. Локальні ресурси й досвід, специфічні клінічні обставини та уподобання (вибір) хворого, а також докази, опубліковані після виходу даних рекомендацій, є додатковими факторами, які слід брати до уваги при прийнятті рішення про індивідуальну допомогу (догляд) пацієнтові. Стосовно багатьох питань існують тільки обмежені дані, що демонструє невідкладну необхідність продовжувати дослідження з лікування гострого ішемічного інсульту» [2].*

Цей висновок фактично означає вільний вибір лікаря, який можливо обґрунтувати клінічною необхідністю, власним досвідом чи патофізіологічною інтерпретацією подій, що відбуваються впродовж перебігу інсульту в конкретного хворого. Відповідальність та доброчесність клініциста є головним критерієм для прийняття рішень подібного ґатунку. Якщо ми виходимо з цієї концепції та маємо довіру до лікаря, мусимо погоджуватись із його правом. В іншому випадку, за недовіри та сумнівів у доброчесності намірів, треба йти шляхом обкладення діяльності клініциста низкою обмежень, передусім адміністративних.

Інша площина проблеми – ціна питання – для лікарні та пацієнта, а також «моральна» сторона відносин державної медицини і населення (для приватної гілки медичних послуг воно просто опускається). Насправді, все викладене у даній публікації стосується якраз *мінімального переліку гарантій*, що мають надавати у вигляді послуг медичні заклади відповідно до наявних рекомендацій, поточної доказової бази та консенсусних рішень провідних світових спеціалістів-експертів... *Мінімально необхідних* для забезпечення якісного догляду і часто *достатніх*. Але не в усіх випадках.

Чи виникає потреба у додатковому лікуванні, призначенні препаратів, які не увійшли в більшість поточних рекомендацій і не мають, на думку експертів, достатнього рівня доказів своєї корисності, безпеки та нешкідливості? Так, виникає, і реальна клінічна практика демонструє це. Інше питання: чи завжди це виправдано і доцільно? Який відсоток складає відверта поліпрагмазія? І за чий рахунок усе відбувається (хто платить за додаткове лікування)? Відповіді на ці запитання є надзвичайно складними, навіть з огляду на брак достовірної інформації щодо стану справ.

Далі представлена виключно власна позиція, яка ґрунтується на системі поглядів, що склалися, та досвіді практичної клінічної діяльності. Цю позицію можуть не підтримати інші фахівці, але мушу наголосити, що висновки стосовно того чи іншого підходу, методології чи препарату підтверджені публічними, відкритими даними аналізу, які головним чином базуються на оцінці віддаленого результату – через три місяці після мозкової події. Маю переконання, що такий підхід, прийнятий загалом у світі, являє собою єдиний доказовий, і намагатимусь поширити таку практику як *обов'язковий стандарт* звітності щодо інсульту. Далі все доволі просто – накопичення стандартизованих даних про віддалені наслідки лікування інсульту в поєднанні з результатами використаних впродовж терапії препаратів дозволить зробити прозорі, незаангажовані *власні* висновки про користь, безпеку, фінансову доцільність тощо...

Про те, хто платить... У ситуації обмеження фінансових спроможностей закладів і особливо беручи до уваги концепцію *мінімальних гарантій надання допомоги*, а також право на *вибір* у пацієнта (чи його родичів – як на місце лікування, так і на його склад), не вбачаю проблеми з партнерською участю пацієнтської сторони стосовно обсягу лікувальних впливів. У світі розвивається і поширюється стратегія *спільного прийняття рішення* (sharing decision making), коли спеціальна модель спілкування, з висвітленням імовірних переваг і ризиків застосування того чи іншого засобу, приводить до прийняття консенсусного рішення і вважається за легітимну можливість відхилюватись в окремих випадках від наявних рекомендацій, протоколів, настанов.

Наостанок, щоб не обмежуватися лише загальними міркуваннями, поділюсь, як прикладом, своїми уподобаннями щодо можливості додаткового лікування або застосування деяких препаратів (хоча розумію, що навертаю на себе додаткову критику в заангажованості та конфлікті інтересів).

Вважаю за доцільне, зважаючи на передбачені цілі та механізми дії, в гострому періоді інсульту середньої та виразної тяжкості зважати на наявні результати досліджень щодо застосування *едаравону (препарату Ксаврон®)*. Достатній досвід використання з оцінкою безпосереднього та віддаленого результатів вказує на можливий сприятливий ефект такого підходу. Для підтвердження даних наразі проводиться програма мультицентрового спостереження за спеціально розробленим протоколом (відкрите дослідження «випадок – контроль»), результати якої, маю сподівання, будуть оприлюднені восени. Призначення препарату стосується випадків із проведеним тромболізисом, а також пацієнтів, що не потрапили в конвенційне «терапевтичне вікно».

Друге уподобання – раннє призначення *Церебролізину®* внутрішньовенно (у дозі 30 мл щоденно протягом щонайменше 10 діб), як після завершення процедури тромболізису (протягом однієї години), так і у випадках звичайного лікування та догляду (яких, насправді, більшість). Існують переконливі докази міжнародних спостережень, які підтверджуються результатами власного аналізу, щодо прискорення процесу відновлення функцій, зокрема на тлі продовженого реабілітаційного процесу.

Обидва препарати мають задовільні переносимість та профіль безпеки, а головне – дозволяють обмежитись їхнім прийманням і не наражатись на поліпрагмазію на основному підґрунті – достатньо та повноцінно організованій системі догляду.

Уподобання можуть бути різними, не заперечую. Але суть полягає в тому, чи спроможні ви відстоювати свою позицію, обґрунтувати її та дотримуватися правил доброчесності при прийнятті рішень. Маю надію, що даний матеріал буде корисним для лікарів, які займаються організацією догляду та лікування інсульту, особливо для тих, хто почав робити це нещодавно, та їхній шлях досвіду лише на початку!..

Список літератури знаходиться в редакції

Вторинна профілактика інсульту: мультимодальні ефекти трифлузалу

Останніми десятиліттями впровадження у практику ведення пацієнтів з інсультом антитромботичних препаратів дозволило досягти певних успіхів у профілактиці захворювання. Вибір цих лікарських засобів визначається ймовірною причиною розвитку ішемічного інсульту – атеротромбозом або емболією (здебільшого внаслідок фібриляції передсердь). Якщо за ембологенної природи інсульту безумовні переваги віддають оральним антикоагулянтам, то при атеротромбозі показане призначення інгібіторів агрегації тромбоцитів. До вашої уваги представлено огляд даних літератури, присвячений оцінці можливостей фармакотерапії у профілактиці інсульту, зокрема ефективності препарату трифлузал, що чинить мультимодальну дію.

Інгібувальний вплив на агрегацію тромбоцитів чинять препарати різних фармакологічних груп, але найпоширенішим антиагрегантом нині є ацетилсаліцилова кислота (АСК), яку призначають у відносно невисоких дозах (75-100 мг/добу). Загальновідомо, що проведенню активної тривалої антиагрегантної терапії АСК заважає серйозна перешкода – підвищена ймовірність розвитку геморагічних ускладнень, зокрема тяжких шлунково-кишкових кровотеч та внутрішньочерепних крововиливів. Рішення про призначення АСК – це завжди ретельне зважування очікуваної користі та можливого ризику для конкретного пацієнта. Адже, за нещодавно отриманими даними, при попереджанні судинних подій на 17% ризик розвитку внутрішньочерепних кровотеч у разі застосування АСК становить 34%, шлунково-кишкових – 47% (Veronese et al.,2020).

У 2019 р. опубліковано результати метааналізу 13 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із загальною участю більш ніж 134 тис. осіб. Метою була оцінка ризику внутрішньочерепних крововиливів, асоційованих із застосуванням АСК у дозі ≤100 мг, у пацієнтів без проявів серцево-судинних захворювань (ССЗ) (Huang et al., 2019). Згідно з отриманими даними, АСК у низьких дозах суттєво підвищувала ризик внутрішньочерепних крововиливів; відношення ризиків (ВР) 1,37; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,13-1,66. Ці результати узгоджуються із настановою Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2019) щодо первинної профілактики ССЗ, яка рекомендує АСК лише пацієнтам віком 40-70 років групи високого серцево-судинного ризику.

Що стосується вторинної профілактики інсульту та інфаркту міокарда (ІМ), доцільність застосування АСК підтверджено в багатьох дослідженнях. Так, за результатами метааналізу Antithrombotic Trialists Collaboration (2009), приймання АСК пацієнтами з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі (n=1000) протягом двох років дозволило запобігти 5 випадкам смерті, 25 повторним інсультам, 6 ІМ. Проте коли йдеться не про статистику, а конкретного пацієнта, не варто забувати про можливі негативні ефекти АСК: у тому ж метааналізі показано, що серед осіб, які отримували АСК, при загальному зменшенні вірогідності розвитку інсульту зріс ризик геморагічного інсульту, а кількість великих екстракраніальних кровотеч збільшилася у 2,7 раза. Досі немає єдиної думки щодо доцільності та безпеки застосування АСК або інших антиагрегантів із метою вторинної профілактики у пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт (близько 20% випадків інсультів).

Серед лікарських засобів для антиагрегантної терапії увагу привертає трифлузал (на українському фармринку представлений єдиний препарат трифлузалу – Дісгрен виробництва J. Uriach y Compania, S.A., Іспанія), ефективність якого, зіставну з такою АСК при більш сприятливому, ніж у АСК профілю безпеки, було доведено в низці РКД. Окрім антитромботичного, у трифлузалу були виявлені додаткові ефекти, важливі для пацієнтів, які перенесли інсульт.

Антитромботичну дію трифлузалу забезпечують декілька механізмів, спрямованих на агрегацію тромбоцитів, а також судинне запалення (De la Cruz et al., 1995; Fernandez de Arriba et al., 1999). Трифлузал зменшує інтенсивність біосинтезу тромбоксану шляхом незворотного інгібування тромбоцитарної циклооксигенази (ЦОГ), але практично не впливає на судинну ЦОГ і тому не гальмує біосинтез простацикліну. Зворотним інгібітором тромбоцитарної ЦОГ є також головний метаболіт трифлузалу 2-гідрокси-4-трифторметилбензойна кислота (ГТБК): вона має тривалий період напіврозпаду (приблизно 34 год) та сприяє антитромботичній дії трифлузалу. Як трифлузал, так і ГТБК можуть збільшувати концентрацію циклічного аденозинмонофосфату в тромбоцитах шляхом інгібування тромбоцитарних фосфодіестераз. За результатами експериментів *in vitro* та *ex vivo*, трифлузал стимулює вивільнення оксиду азоту в нейтрофілах людини, що сприяє розширенню судин (Sanchez de Miguel et al., 2000).

Антиагрегантна дія: трифлузал vs АСК

Ефективність та безпеку трифлузалу для профілактики тяжких судинних подій в осіб із високим серцево-судинним ризиком оцінювали в кокранівському систематичному огляді (Costa et al., 2005). Для аналізу відбирали рандомізовані та квазірандомізовані дослідження, в яких порівнювали дію трифлузалу з такою АСК або плацебо. Первинним результатом було оцінювання серйозних судинних подій, як-от нефатальні гострі ІМ, нефатальні ішемічні та геморагічні інсульти чи судинна смерть. Також порівнювали частоту різних судинних подій, побічних ефектів, малих та великих кровотеч. У п'ятьох дослідженнях, до яких були залучені пацієнти з інсультом або ТІА (n=2944) чи гострим ІМ (n=2275), значущої різниці між ефективністю трифлузалу та АСК щодо попередження тяжких судинних подій не виявлено (ВР 1,04; 95% ДІ 0,87-1,23). Водночас у групі трифлузалу порівняно з АСК відзначали суттєво нижчу частоту кровотеч – як малих (ВР 1,60; 95% ДІ 1,31-1,95), так і великих (ВР 2,34; 95% ДІ 1,58-3,46), а також негеморагічних гастроінтестинальних побічних ефектів (ВР 0,84; 95% ДІ 0,75-0,95). Ще у двох дослідженнях у пацієнтів із нестабільною стенокардією (n=281) або периферичною артеріопатією (n=122) терапія трифлузалом при порівнянні із плацебо була асоційована зі зниженням частоти судинних подій (ВР 2,29; 95% ДІ 1,01-5,19) та більшою поширеністю побічних ефектів (ВР 1,68; 95% ДІ 1,00-2,80). Таким чином, суттєвої різниці між ефективністю трифлузалу та АСК як засобів вторинної профілактики тяжких судинних подій у пацієнтів з інсультом, ТІА або гострим ІМ не виявлено, тоді як застосування трифлузалу було пов'язане з нижчим ризиком геморагічних ускладнень, ніж АСК.

У 2019 р. було опубліковано результати багатоцентрового РКД IV фази ASTERIAS, в якому порівнювали ефективність і безпеку трифлузалу та АСК як засобів вторинної профілактики атеротромботичних подій у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця або некардіоемболічним інсультом в анамнезі (Kalantzi et al., 2019). Учасників випадковим чином розподілили на дві групи: пацієнти однієї отримували трифлузал у дозі 300 мг двічі на добу або 600 мг/добу, іншої – АСК у дозі 100 мг/добу протягом 12 місяців. Первинна комбінована кінцева точка включала частоту ІМ, інсультів (ішемічних або геморагічних) чи серцево-судинної смерті впродовж періоду спостереження. Первинними кінцевими точками щодо безпеки були кількість кровотеч згідно з критеріями Академічного дослідницького консорціуму із кровотеч (BARC). Упродовж 12 місяців спостереження у групах трифлузалу (n=559) та АСК (n=560) були отримані еквівалентні результати щодо настання подій первинної кінцевої точки: різниця між частотою атеротромботичних подій у двох групах становила 1,3%, хоча слід зазначити, що терапія трифлузалом сприяла суттєвішому зниженню частоти ІМ. Щодо кінцевих точок стосовно безпеки, у пацієнтів, які отримували трифлузал, ризик розвитку кровотеч, зокрема тяжких, які потребували діагностичних досліджень, госпіталізації або спеціального лікування (кровотечі 2-го типу за критеріями BARC), був на 50% нижчим, ніж у групі АСК. Отже, при терапії протягом 12 місяців трифлузал та АСК продемонстрували подібну ефективність у вторинній профілактиці атеротромботичних подій, однак порівняння профілів безпеки показало перевагу трифлузалу над АСК.

Нейропротекторні ефекти трифлузалу

При застосуванні у пацієнтів з інсультом в анамнезі трифлузал значно переважає інші антиагреганти завдяки своїм нейропротекторним ефектам.

Так, на моделі ішемії мозку (оклюзія середньої мозкової артерії [ОСМА]) у щурів було продемонстровано мультимодальну нейропротекторну дію головного метаболіту трифлузалу – ГТБК – на ішемізований мозок (Kim et al., 2017). При внутрішньовенному введенні ГТБК (5 мг/кг) за 30 хв до ОСМА або через 1, 3 чи 6 год після ОСМА спостерігалося зменшення зони мозкового інфаркту порівняно з контролем на 10,4±3,3; 16,9±2,3; 22,2±1,5 та 40,7±7,5% відповідно. ГТБК пригнічувала формування інфаркту, сприяла збереженню моторної активності та зменшенню неврологічного дефіциту ефективніше, ніж саліцилова кислота. Показано, що ГТБК інгібувала активацію мікроглії та експресію прозапальних цитокінів у постішемічному мозку, а також гальмувала стимульований ліпополісахаридами синтез нітритів. У дослідах на первинних культурах кортикальних нейронів ГТБК знижувала частоту індукованої N-метил-D-аспартатом смерті клітин ефективніше, ніж саліцилова кислота. Отже, нейропротекторна дія головного метаболіту трифлузалу (ГТБК) на ішемізований мозок реалізується шляхом впливу на запалення, ексайтотоксичність і токсичність Zn^{2+} та дозволяє зменшити неврологічний дефіцит.

Завдяки комплексній нейропротекторній дії, зокрема протизапальному ефекту в ЦНС, у дослідженні TRIMCI вивчали дію трифлузалу та його активного метаболіту (ГТБК) в осіб з амнестичним типом помірного когнітивного розладу (Gómez Isla et al., 2008). До рандомізованого подвійного засліпленого плацебо-контрольованого дослідження було залучено 257 пацієнтів, половина з яких протягом 18 місяців отримувала трифлузал у дозі 900 мг/добу, а решта – плацебо. Протягом періоду спостереження у групі трифлузалу відзначали суттєве зниження ризику конверсії когнітивних порушень у деменцію альцгеймерівського типу (ВР 2,10; 95% ДІ 1,10-4,01). Аналогічний вплив трифлузалу було продемонстровано у хворих на судинну деменцію, яка часто виникає при цереброваскулярній патології (López-Pousa et al., 1997).

Отже, застосування трифлузалу може сприяти гальмуванню або припиненню прогресування когнітивних розладів, що є вкрай актуальним для пацієнтів, які перенесли інсульт або ТІА.

Підготувала ***Тетяна Ткаченко***

С.М. Стаднік, д. мед. н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Неврологічні ускладнення коронавірусної інфекції

У людства є лише три великі вороги: лихоманка, голод і війна;
з них на сьогодні найбільша і, безумовно, найстрашніша – це лихоманка.
Вільям Ослер

С.М. Стаднік

Поширення небезпечних вірусів – чи не найпопулярніший сюжет апокаліптичних фільмів. Та всі ці сюжети людство пережило і в реальності – пошесті, що навіть крізь століття змушують людину завмирати й замислюватись. Історія пам'ятає багато страшних та спустошувальних епідемій.

У 1976 р. вперше зафіксували спалах геморагічної лихоманки Ебола. Відтоді небезпечною хворобою заразилися понад 30 тис. осіб, більш ніж 11 тис. – померли. У 2014-2016 рр. зафіксовано найтяжчу за весь період спостережень за цим захворюванням епідемію у Західній Африці, яка поширилася за межі цього регіону до США, Іспанії, Великої Британії. Спалахи недуги продовжуються й дотепер. Так, лише минулого літа від Еболи у Демократичній Республіці Конго загинуло понад 2 тис. осіб [20].

У 1947 р. вперше зафіксували спалах лихоманки Зіка в Африці. У 2015 р. її експлозивне поширення відбулося на частину Америки. Хвороба привернула до себе пильну увагу через імовірність уражень нервової системи у вигляді синдрому Гійєна – Барре, високої тератогенної дії вірусу, яку підозрюють у зв'язку зі збільшенням кількості новонароджених із вродженою вадою – мікроцефалією [20].

Лихоманку Денге було вперше розпізнано у 1950-х рр. під час епідемій у Філіппінах і Таїланді. На даний час тяжка Денге вражає більшість азіатських і латиноамериканських країн та є однією із провідних причин госпіталізації та смертності серед дітей у цих регіонах. Кількість зареєстрованих випадків захворювання зросла з 2,2 млн 2010 р. до 3,34 млн 2016 р. [20].

Лихоманка Чікунгунья у XX ст. була відома переважно як ендемічне для Африки захворювання. Однак на початку 2000-х рр. відбулося істотне розширення ареалу розповсюдження хвороби. З 2001 по 2007 рр. було зареєстровано понад 30 епідемічних спалахів із загальною кількістю до 7 млн хворих з охопленням понад 15 держав регіону, а в окремих населених пунктах вона досягала 63% [4].

Пандемія свинячого грипу, викликаного вірусом штаму H1N1, спалахнула 2009 р. На відміну від інших пандемій до того, свинячий грип протистояв усій могутній сучасній системі охорони здоров'я, проте зміг відзначитися високою смертоносністю. За офіційною інформацією, представленою ВООЗ, загальна частка лабораторно підтверджених летальних випадків пандемічного грипу по всьому світу становила понад 17,4 тис. [20].

Найбільші за останні 50 років епідемії захворювань – це ті, якими людина заразилася від тварин (таблиця), із виключенням вірусів, що переносяться комарами (лихоманка Зіка, малярія, лихоманка Денге).

Експерти вважають, що людство живе в епоху епідемій, і нові хвороби з'являтимуться у міру зростання населення планети. Весь початок 2020 р. світ намагається впоратись із новим випробуванням – коронавірусною інфекцією, розповсюдження якої почалося з китайського міста Ухань наприкінці 2019 р. Немає сумнівів, що вірус SARS-CoV2 викликає страх і паніку серед людства – працівників охорони здоров'я, пацієнтів, політиків, на фінансових ринках тощо. При цьому страх вражає розум непідготовлених [17].

SARS-CoV2 поширюється дуже стрімко. До березня 2020 р. понад сто країн світу повідомили про випадки інфікування та смерті у всіх вікових категоріях. Наступні прогнози невтішні. Всю систему охорони здоров'я може бути перевантажено і зруйновано [16, 17].

Основні клінічні прояви інфекції SARS-CoV2 пов'язані з легеневими ускладненнями. У більшості пацієнтів наявні легкі симптоми – лихоманка, головний біль, кашель, задишка, біль у м'язах і аносмія, проте у деяких розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром приблизно через тиждень після початку захворювання, який може спричинити смерть [28]. Рабдоміоліз буває пізнім ускладненням інфекції [11]. Рівень летальності становить близько 3-4%. У підсумку пацієнти впадають в кому, що, як вважають, асоційована з гіпоксією та поліорганною недостатністю. Однак лишається багато запитань без відповідей.

Чи може головний біль бути ознакою вірусного менінгіту? З'являються повідомлення про можливий зв'язок між COVID-19 і пошкодженням центральної нервової системи (ЦНС). Зокрема відомо, що в Китаї у 56-річного чоловіка, в якого виявили COVID-19, згодом був встановлений вірус у спинномозковій рідині. Пацієнт одужав та був виписаний із лікарні. Існує невелика кількість повідомлень про залучення ЦНС при коронавірусній інфекції. Можливо, ураження ЦНС – рідкісне ускладнення інфекції. Невідомо про наступний розвиток інфекції, але ймовірність захворіти на енцефаліт від COVID-19 незначна.

Одним із характерних симптомів захворювання є аносмія, яка, очевидно, пов'язана із залученням у патологічний процес нюхових цибулин. При вивченні коронавірусного енцефаліту на моделях мишей встановлено, що вірус може проникати у мозок транснейрально через нюхові шляхи [5]. Відповідно, аносмія як відносно нешкідливий симптом, імовірно, вказує на потенційно серйозніше ускладнення. Візуалізація мозку необхідна, щоб зрозуміти повноцінну дію вірусу.

Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет визначають як найпоширеніші супутні захворювання в осіб із тяжкими проявами інфекції. Цікавою є гіпотеза, що виникла навколо використання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) у лікуванні артеріальної гіпертензії і цукрового діабету для пояснення вищої схильності пацієнтів до інфікування і тяжчого перебігу захворювання. ACE2 є рецептором SARS-CoV2 [25]. Застосування інгібіторів ACE призводить до підвищення експресії ACE2, що робить клітини уразливішими для вірусу. Ведуться клінічні дослідження для перевірки цієї гіпотези. Є вірогідність виявлення ACE2 в ендотеліальних клітинах головного мозку та його індукування у нейронах. Це підвищує імовірність того, що інсульти, пов'язані з SARS-CoV2, безпосередньо пов'язані з інфекцією, а енцефаліт є потенційним ускладненням [17].

Відомі кілька штамів коронавірусу людини. Більшість викликають легкі респіраторні симптоми. Проте за останні роки виявлено, що нові штами спричиняють захворювання з руйнівними наслідками для організму. Зокрема, кілька гострих неврологічних синдромів пов'язані з коронавірусом.

Гострі неврологічні ускладнення коронавірусної інфекції

- Вірусний менінгіт
- Аносмія
- Енцефаліт
- Постінфекційний гострий дисемінований енцефаломієліт
- Постінфекційний енцефаліт стовбура мозку
- Синдром Гійєна – Барре
- Міозит

SARS-CoV1 був виявлений у спинномозковій рідині пацієнта з енцефалітом і гострим респіраторним дистрес-синдромом [10]. MERS-CoV може викликати тяжкий гострий дисемінований енцефаломієліт і васкулопатії [1]. Також описані випадки постінфекційного енцефаліту стовбура мозку і синдрому Гійєна – Барре [12]. HCoV-OC43 зумовлює розвиток гострого енцефаломієліту з дисемінованими вогнищами по всьому мозку, мозочку і спинному мозку [23].

Особливо уразливими є люди з ослабленим імунітетом. Фатальний енцефаліт може виникати у пацієнтів з ослабленим імунітетом та спричинятися HCoV-OV43. У цих хворих на секції виявляли інфекційне нейрональне ураження [15]. Подібну проблему було встановлено для SARS-CoV2.

Більшість осіб з автоімунними синдромами (розсіяний склероз, міастенія, зоровий нейромієліт чи саркоїдоз) отримують широкий спектр імуносупресивних засобів.

Таблиця. **Дані щодо вірусних захворювань за останні 50 років**

Вірус	Рік	Інфіковані	Померли	Смертність
Марбург	1967	466	373	80%
Ебола	1976	33577	13 562	40,4%
Ніпах	1998	513	398	77,9%
SARS	2002	8096	774	9,6%
H1N1	2009	1 632 258	284 500	17,4%
MERS	2012	2494	858	34,4%
H7N9	2013	1568	616	39,3%
nCoV-2019*	**2020**	**5 494 340**	**346 217**	**6,3%**

*Примітка: * Дані 2019 Novel Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) Data Repository by Johns Hopkins CSSE станом на 26 травня 2020 р.*

Таким пацієнтам доцільно вживати додаткові запобіжні заходи, щоб запобігти впливу вірусу, і переглянути дозування ліків. Проте відміна призначеного лікування може бути недоцільною, оскільки основне захворювання, без сумніву, викличе загострення [17].

Особи похилого віку і пацієнти з ослабленим імунітетом особливо уразливі. Більшість із них мають основні неврологічні супутні захворювання. Про серопозитивність щодо коронавірусів повідомлялося при різних неврологічних розладах, таких як енцефаліт, неврит зорового нерва, розсіяний склероз і хвороба Паркінсона [3, 6, 14, 18]. Вірус також був виділений зі спинномозкової рідини та головного мозку пацієнтів із розсіяним склерозом [1]. Це стосується HCoV-229E, HCoV-293 і HCoV-OC43. Проте важливість цих результатів незрозуміла, адже віруси дуже поширені, а їхнє причинне значення при даних захворюваннях не встановлене.

Нещодавно були опубліковані дані двох пацієнтів, інфікованих SARS-CoV2, із розвитком незвичайних неврологічних проявів у вигляді синдрому Міллера – Фішера та краніального поліневриту. Дані отримані з університетських лікарень Мадриду (Іспанія).

Перший хворий – 50-річний чоловік, мав аносмію, агевзію, правий між'ядерний офтальмопарез, правий фасцикулярний і окоруховий параліч, атаксію, арефлексію, альбуміно-цитологічну дисоціацію та позитивне тестування на антитіла до GD1b-IgG. За п'ять днів до того у пацієнта з'явилися кашель, головний біль, нездужання, біль у попереку та лихоманка.

Другий пацієнт – 39-річний чоловік, мав агевзію, двобічний окоруховий параліч, арефлексію та альбуміно-цитологічну дисоціацію. За три дні до того у нього розвинулася діарея, з'явилася субфебрильна температура та погіршився загальний стан. Аналіз полімеразно-ланцюгової реакції був позитивним в обох випадках. Першого пацієнта лікували внутрішньовенним введенням імуноглобуліну, другого – ацетамінофеном. Через два тижні в обох хворих спостерігали повне неврологічне одужання, за винятком залишкової аносмії та агевзії у першому випадку [8].

Потенційні нервово-м'язові ускладнення при COVID-19

1. Ризик зараження інфекцією, що може спричинити нові нервово-м'язові захворювання, як-то:

- синдром Гійєна – Барре
- міозит
- міопатія та/або поліневропатія

2. Ризик загострення відомої інфекції або маскування раніше нерозпізнаного нервово-м'язового захворювання, як-то:

- автоімунні порушення (хронічна запальна демієлінізувальна поліневропатія, мультифокальна набута демієлінізувальна сенсорно-моторна невропатія, багатовогнищева моторна невропатія, міастенія, міастенічний синдром Ламберта – Ітона, міозит)
- дегенеративні розлади (боковий аміотрофічний склероз, спінальна м'язова атрофія, спадкові невропатії, м'язові дистрофії, вроджені, мітохондріальні, метаболічні міопатії тощо)

3. Ризики імунодепресантів / імуномодулювальних методів лікування у пацієнтів з автоімунними нервово-м'язовими захворюваннями:

- підвищений ризик зараження COVID-19 та тяжчими патологіями
- підвищені ризики й тяжкість інших інфекцій в осіб із COVID-19 та нервово-м'язовими захворюваннями, які отримували імунотерапію
- імунотерапія може зробити вакцини менш ефективними

4. Ризики лікування COVID-19:

- гідроксихлорохін та хлорохін можуть викликати токсичну невропатію та міопатію
- противірусні методи лікування: лопінавір/ритонавір, ремдезивір тощо

5. Ризики щеплень: можлива запальна невропатія (синдром Гійєна – Барре, плексит, мононеврит)

Синдром Міллера – Фішера характеризується гострим розвитком зовнішньої офтальмоплегії, атаксії та втрати сухожилкових рефлексів. Йому передують інфекції, подібні до тих, які призводять до виникнення синдрому Гійєна – Барре, що свідчить про пара- або поствірусний процес. *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni* та цитомегаловіруси є найпоширенішими збудниками хвороби [13]. Поява синдрому Міллера – Фішера та краніального поліневриту в зазначених пацієнтів із SARS-CoV2 може бути випадковою. Проте не можна виключати, що COVID-19 відповідає за розвиток цих двох неврологічних станів. Дана гіпотеза підтримується нещодавньою публікацією про випадки можливого зв'язку між синдромом Гійєна – Барре та інфекцією SARS-CoV2 [27].

У другого пацієнта не було класичного синдрому Міллера – Фішера. Однак є неповні форми даного стану, зокрема гостра атаксична невропатія, яку можна діагностувати за відсутності офтальмоплегії, та гострий офтальмопарез, що інколи виникає за відсутності атаксії, як у зазначеному другому випадку [21]. Проте краніальний поліневрит взагалі буває окремим підтипом захворювання – проміжним станом між синдромами Міллера –Фішера та Гійєна – Барре [22].

Патогенез синдрому Міллера – Фішера та краніального поліневриту при COVID19 може включати імунні механізми або пряму вірусну нейропатогенну дію. Головним механізмом є аберантна імунна відповідь.

Під час теперішньої пандемії слід бути пильними щодо нервово-м'язових ускладнень, які можуть прямо або опосередковано бути пов'язані з коронавірусною інфекцією.

Першочергово у свідомості більшості неврологів постає синдром Гійєна – Барре. Відомі ризики розвитку даного стану внаслідок вірусних інфекцій, зокрема грипу, H1N1, Зіка, Еболи. Доведено, що молекулярна мімікрія існує між специфічними вірусними білками та білками периферичних нервів (наприклад, гангліозидами), що спричиняє ушкодження мієліну або аксону периферичних нервів. На даний час зареєстрований один випадок синдрому Гійєна – Барре через COVID-19, проте прямий причинно-наслідковий зв'язок невідомий [24]. Також немає доказів прямої вірусної інвазії із запаленням та дегенерацією мотонейронів і периферичних нервів, як це спостерігається при деяких вірусних інфекціях, як-то поліовірус, ентеровірус D68, *Herpes zoster*, цитомегаловірус тощо. У літературі описаний лише один випадок, при якому трирічна дитина з гострим млявим паралічем була інфікована двома коронавірусами (HCoV 229E та OC43) [19].Однак діагноз виявився сумнівним, оскільки дослідження електроміограми, нервової провідності, склад ліквору та дані магнітно-резонансної томографії головного і спинного мозку не відхилялися від норми. Хоча й не слід виключати, що вірус може бути нейтротропним, безпосередньо інфікувати та пошкоджувати мотонейрони й периферичні нерви [7].

Коронавірусні інфекції можуть бути асоційовані з міопатіями. В опублікованих дослідженнях із COVID-19 у Китаї міалгії та м'язова слабість встановлені у 44-70% госпіталізованих пацієнтів, при цьому збільшення креатинкінази спостерігали у 33% випадків [9, 23]. На жаль, не повідомляється про результати додаткових досліджень, таких як електроміографія, візуалізація м'язів або гістопатологія.

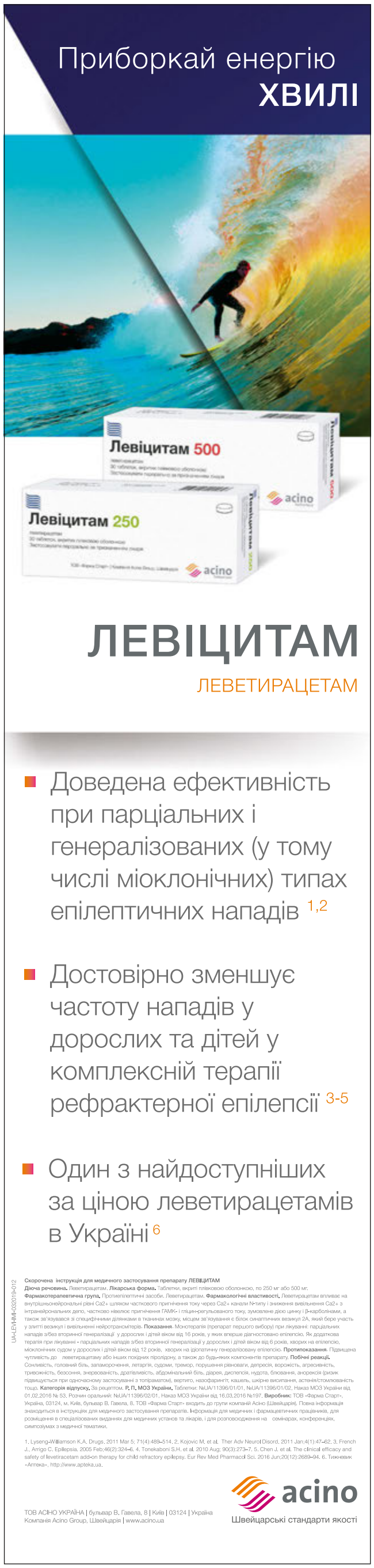
Особи з ураженням рухових нейронів, як-то боковий аміотрофічний склероз, спінальна м'язова атрофія, спадковими невропатіями, метаболічними міопатіями (хвороби накопичення ліпідів), мітохондріальними розладами при підвищеному рабдоміолізі, різними м'язовими дистрофіями (міотонічна дистрофія) і метаболічними захворюваннями (хвороба Помпе) можуть бути особливо схильними до тяжкого перебігу інфекції [7].

Висновки

За минуле століття досягнуто значних успіхів у профілактиці, діагностиці та лікуванні багатьох захворювань. Практична медицина здатна розчинити тромби у сонних артеріях, виправити мутовані гени, перш ніж вони зможуть завдати шкоди, та відобразити мозок і його мережі з вишуканою точністю, проте наразі ми поставлені на коліна найменшим з організмів, розмір якого сягає близько 60 нм. Слід переосмислити те, як проводиться підготовка лікарів-неврологів і вчених-медиків у галузі академічної неврології, як розставляються пріоритети у розробці ліків для неврологічних захворювань. Потрібно дозволити академічним і фармацевтичним закладам створювати методи лікування, що мають ґрунтуватися не на прибутку, а, скоріше, витратах для людства. Наука визнає сотні вірусів, які здатні спричинити розвиток енцефаліту і призвести до спустошення великих груп населення, проте ми не можемо вплинути на жодний із цих організмів (окрім герпетичного енцефаліту). Настав час визнати, що в неврології настала криза. Потрібно діяти вже сьогодні.

Література

1. Arabi Y.M. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV) / Y.M. Arabi, A. Harthi, J. Hussein // Infection. – 2015. – Vol. 43. – P. 495-501.
2. Burks J.S. Two coronaviruesisolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients / J.S. Burks, B.L. Devald, L.D. Janovsky, J.C. Gerdes // Science. – 1980. – Vol. 209. – P. 933-934.
3. Dessau R.B. Coronaviruses in spinal fluid of patients with acute monosymptomatic optic neuritis / R.B. Dessau, G. Lisby, J.L. Frederiksen // Acta Neurol Scand. – 1999. – Vol. 100. – P. 88-91.
4. Devaux C.A. Emerging end re-emerging viruses: a global challenge illustrated by Chikungunya virus outbreaks / C.A. Devaux // World J Virol. – 2012. – Vol. 1 (1). – P. 11-22.
5. Dubé M. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43 / M. Dubé, A. Le Coupanec, A.H.M. Wong, J.M. Rini // J Virol. – 2018. – Vol. 92. – P. 404-418.
6. Fazzini E. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease / E. Fazzini, J. Fleming, S. Fahn // Mov Disord. – 1992. – Vol. 7. – P. 153-158.
7. Guidon A.C. COVID-19 and neuromuscular disorders / A.C. Guidon, A.A. Amato // Neurology. – April 13, 2020; https://n.neurology.org/content/early/2020/04/13/WNL.0000000000009566.
8. Gutiérrez-Ortiz C. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 / C. Gutiérrez-Ortiz, A. Méndez, S. Rodrigo-Rey, E. San Pedro-Murillo, L. Bermejo-Guerrero, R. Gordo-Mañas, F. de Aragón-Gómez, J. Benito-León // Neurology. – April 17, 2020; https://n.neurology.org/content/early/2020/04/17/WNL.0000000000009619.
9. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan et al. // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497-506.
10. Hung E.C. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome / E.C. Hung, S.S. Chim, P.K. Chan // Clin Chem. – 2003. – Vol. 49. – P. 2108-2109.
11. Jin M. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with 2019 novel coronavirus disease / M. Jin, Q. Tong // Emerg Infect Dis. – 2020; https://doi.org/10.3201/eid2607.200445.
12. Kim J.E. Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome / J.E. Kim, J.H. Heo, H.O. Kim // J Clin Neurol. – 2017. – Vol. 13. – P. 227-233.
13. Koga M. Antecedent infections in Fisher syndrome: sources of variation in clinical characteristics / M. Koga, M. Kishi, T. Fukusako, N. Ikuta, M. Kato, T. Kanda // J Neurol. – 2019. – Vol. 266. – P. 1655-1662.
14. Li Y. Coronavirus Infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children / Y. Li, H. Li, R. Fan, B. Wen // Intervirology. – 2016. – Vol. 59. – P. 163-169.
15. Morfopoulou S. Human Coronavirus OC43 Associated with Fatal Encephalitis / S. Morfopoulou, J.R. Brown, E.G. Davies // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375 – P. 497-498.
16. Nath A. Neuroinfectious diseases: A crisis in neurology and a call for action / A. Nath // JAMA Neurol. – 2015. – Vol. 72. – P. 143-144.
17. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections / A. Nath // Neurology. – March 30, 2020; https://n.neurology.org/content/early/2020/03/27/WNL.0000000000009455.
18. Salmi A. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients / A. Salmi, B. Ziola, T. Hovi, M. Reunanen // Neurology. – 1982. – Vol. 32. – P. 292-295.
19. Turgay C. A rare cause of acute flaccid paralysis: Human coronaviruses / C. Turgay, T. Emine, K. Ozlem, S.P. Muhammet, A.T. Haydar // J Pediatr Neurosci. – 2015. – Vol. 10. – P. 280-281.
20. Waggoner J.J. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus / J.J. Waggoner // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 63 (12). – P. 1584-1590.
21. Wakerley B.R. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes – new diagnostic classification / B.R. Wakerley, A. Uncini, N. Yuki // Nature reviews Neurology. – 2014. – Vol. 10. – P. 537-544.
22. Wakerley B.R. Polyneuritis cranialis – subtype of Guillain–Barré syndrome? / B.R. Wakerley, N. Yuki // Nature Reviews Neurology. – 2015. – Vol. 11. – P. 664-664.
23. Wang D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel CoronavirusInfected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang et all // JAMA. – Feb 7, 2020; doi: 10.1001/jama.2020.1585.
24. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. – 2020; 1-21.
25. Yan R. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 / R. Yan, Y. Zhang, Y. Li, L. Xia, Y. Guo, Q. Zhou // Science. – 2020 – Vol. 10. – P. 27-62.
26. Yeh E.A. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis / E.A. Yeh, A. Collins, M.E. Cohen, P.K. Duffner, H. Faden // Pediatrics. – 2004. – Vol. 113. – P. 73-76.
27. Zhao H. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? / H. Zhao, D. Shen, H. Zhou, J. Liu, S. Chen // The Lancet Neurology. – April 1, 2020; https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
28. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du // Lancet. – 2020. – Vol. 36. – P. 140-143.



Епілепсія в осіб похилого віку та лікування епілепсії після хірургічних втручань

У квітні 2020 р. ГО «Українська протиепілептична ліга», ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» та Благодійний фонд розвитку інновацій медицини «РІМОН» провели вебінари на теми «Лікування епілепсії після хірургічних втручань» та «Епілепсія у людей похилого віку». Представляємо до вашої уваги огляд доповідей, що лунали у межах цих заходів.

Загальні особливості епілепсії у пацієнтів похилого віку

Президент Української протиепілептичної ліги (УПЕЛ), д. мед. н., професор **Андрій Євгенійович Дубенко** акцентував увагу на передумовах формування епілепсії у літніх пацієнтів. Основну роль відіграє електрогенез головного мозку: ослаблення гальмівного і посилення збуджувального процесів, порушення їхньої врівноваженості, ослаблення коркового тонусу. Обстеження хворих із першою в житті пароксизмальною подією є стандартним: ЕЕГ, за потреби з відеомоніторингом, домашня відеореєстрація, ЕКГ, МРТ мозку.

У клінічній картині літніх пацієнтів переважають фокальні напади з/без порушення свідомості, які часто переходять у білатеральні тоніко-клонічні. Характерні автоматизми та унілатеральні напади з розвитком паралічу Тодда в постіктальному періоді. Напади без втрати свідомості та її порушення <1 хв є специфічною клінічною особливістю. Постіктальний період більш тривалий і виразний, характерними є: фокальний моторний дефіцит у вигляді паралічу Тодда, сплутаність свідомості, стан психомоторного збудження, транзиторний амнестичний синдром у вигляді дезорієнтації з ретро- і антероградною амнезією.

Показання до призначення протиепілептичних препаратів (ПЕП) при епілепсії в осіб похилого віку за підтвердженого епілептичного характеру нападів та протипоказання представлені в таблиці 1.

Терапія епілепсії у пацієнтів похилого віку передбачає врахування таких особливостей, як: усунення провокувальних чинників (депривація сну, приймання алкоголю, виключення специфічного стимулу при рефлекторній епілепсії); можливість призначення ≤2 разів на добу, щоб уникнути нерегулярності застосування; рекомендоване приймання ретардних форм препаратів 1-2 рази на добу.

А.Є. Дубенко представив «лінії» препаратів вибору залежно від типів епілептичних припадків:

1. Білатеральні, генералізовані тоніко-клонічні (тонічні, клонічні):
- вальпроат, ламотриджин, леветирацетам;
- карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, топірамат;
- прегабалін, клоназепам, фенітоїн.

2. Фокальні з/без порушення свідомості, парціальні прості та складні, а також фокальні з переходом у білатеральні тоніко-клонічні та вторинно генералізовані:
- вальпроат, ламотриджин, карбамазепін, топірамат, окскарбазепін, леветирацетам;
- фенітоїн, прегабалін, габапентин;
- фенобарбітал, клоназепам.

3. Недиференційовані:
- вальпроат, топірамат, леветирацетам;
- ламотриджин;
- клоназепам, фенобарбітал.

Важливо відзначити, що застосування у даної категорії пацієнтів карбамазепіну як препарату першої лінії терапії вкрай небажане. За словами доповідача, з урахуванням ефективності та переносимості оптимальними лікарськими засобами у хворих похилого віку з епілепсією можна вважати ламотриджин та леветирацетам.

У зв'язку з тим, що в осіб похилого віку метаболізм низки ПЕП може відрізнятися від такого в молодих пацієнтів, за аналогічних доз ПЕП спостерігається інша концентрація у крові. Це зумовлює необхідність ретельнішого титрування та контролю плазмоконцентрації навіть на початкових стадіях лікування літніх пацієнтів. Насамкінець А.Є. Дубенко наголосив, що терапевтичний діапазон слід розглядати як орієнтир, а концентрацію препарату в плазмі оцінювати в контексті клінічних симптомів і перебігу захворювання.

Табл. 1. **Показання та протипоказання до призначення ПЕП**

Показання	Протипоказання
• Повторювані (≥2) напади без попередньої провокації • Дебют з епілептичного статусу • Чіткі повторювані епілептиформні зміни на ЕЕГ • Симптоматична епілепсія з парціальними нападами на тлі структурних змін ЦНС (артеріовенозна мальформація, інфаркт мозку, тяжка ЧМТ в анамнезі, пухлина головного мозку) • Епілепсія в сімейному анамнезі	• Рефлекторні напади в ситуації, коли такого стимулу можна уникнути • Напади, причиною яких є вживання алкоголю чи психоактивних речовин (або скасування) • Лікарсько-індуковані напади • Гострі симптоматичні напади (посттравматичні, постінсультні або пов'язані з іншим гострим станом) • Поодинокий напад або серія протягом доби, які прирівнюються до поодинокого • Украй рідкісні повторювані напади (олігоепілепсія) без тяжкого постіктального періоду

Симптоматична епілепсія при судинних та нейродегенеративних захворюваннях

Тетяна Анатоліївна Літовченко, д. мед. н., професорка (Харківська медична академія післядипломної освіти), розглянула проблему взаємозв'язку виникнення епілепсії та інших патологій в осіб похилого віку. Епілепсія може розвинутися в момент після інсульту, а також буває раннім клінічним проявом хронічних цереброваскулярних захворювань: за клінічним перебігом більшість є вогнищевими (36%) або вогнищевими з подальшою генералізацією (28%); половина з них – моторні.

Патофізіологія постінсультної епілепсії, ймовірно, полягає у структурних та функціональних змінах у нейронних мережах зі стійкою схильністю до синхронізованої гіперзбудливості й судом. До факторів високого ризику відносять: субарахноїдальний крововилив, великий за обсягом крововилив у півкулі, кардіоемболічний інфаркт, порушення свідомості в гострій стадії, повторний інсульт, лівобічний кортикальний інфаркт, вік >84 роки, ураження середньої/передньої мозкової артерії із залученням кори, застосування тромболітиків. Додатковими чинниками розвитку постінсультної епілепсії є ураження «малих» судин та мікроваскулярні захворювання, тромбоз церебральних вен і синусів чи мальформації судин, куріння, вживання алкоголю, гіперглікемія, ниркова недостатність, інфекції, супутня фармакотерапія тощо.

Т.А. Літовченко акцентувала увагу на специфічних нюансах терапії «судинної» епілепсії:

1. ПЕП однозначно призначають при розвитку одного пізнього нападу після інсульту. Поодинокий вогнищевий «ранній» епілептичний напад не є обов'язковим для лікування.

2. ПЕП, що індукують цитохром P450, підвищують рівень ліпідів у сироватці, впливають на інші атерогенні маркери, тому можуть збільшувати ризик розвитку судинних явищ.

3. Слід враховувати, що деякі ПЕП спричиняють низку негативних ефектів:
- підсилюють прояви деменції, ризик остеопорозу, дефіцит фолієвої кислоти;
- барбітурати потенціюють апное, збільшують ризик падінь;
- карбамазепін, окскарбазепін підсилюють кардіальну дисфункцію;
- дифенін і барбітурати підвищують ризик гіпотензії.

За словами доповідачки, пацієнти з деменцією (за хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних патологій) характеризуються у 5-10 разів вищим ризиком появи епілепсії порівняно з аналогічною віковою популяцією без деменції. Є кілька причин, які можуть бути пов'язані з розвитком епілепсії при деменції: накопичення β-амілоїду, втрата гальмівних нейронів і гліоз, біохімічні зміни, застосування препаратів проти деменції. Що стосується терапії, на основі аналізу низки досліджень оптимальними ліками для терапії епілепсії у пацієнтів похилого віку можуть бути ламотриджин і леветирацетам. Фармакокінетику основних ПЕП у літніх хворих представлено в таблиці 2.

Підсумовуючи доповідь, Т.А. Літовченко виділила основні принципи лікування епілепсії в осіб похилого віку:

1. При першому вогнищевому «ранньому» епілептичному нападі лікування не є обов'язковим (за виключенням геморагічних інсультів з ураженням кори, при яких можливе короткочасне лікування тривалістю не менш ніж шість місяців). Деякі ПЕП знижують ризик ранніх нападів, але не впливають на ймовірність розвитку епілепсії надалі.

2. «Пізні» судоми після цереброваскулярної події, особливо повторні, є показанням до лікування ПЕП: ризик повторення – 71,5%.

3. Перший епілептичний напад на тлі хвороби Альцгеймера та інших первинних нейродегенерацій є показанням до початку лікування, що не тільки значно поліпшує прогноз епілепсії але й уповільнює прогресування когнітивної дисфункції.

4. Слід враховувати підвищену чутливість пацієнтів віком від 65 років до побічних ефектів ПЕП та вплив супутніх захворювань. Необхідно також брати до уваги взаємодію з іншими препаратами.

5. Можливе лікування ПЕП у «низьких» дозах (1/2, 1/3 від стандартних) із повільним збільшенням дозування та ретельним титруванням. Потрібне визначення концентрації ПЕП у плазмі крові.

6. Рекомендоване застосування ПЕП, які не пригнічують когнітивні функції, не впливають на метаболізм ліпідів, масу тіла, не викликають аритмій, мінімально взаємодіють з іншими ліками.

Табл. 2. **Фармакокінетика основних ПЕП у пацієнтів літнього віку**

ПЕП	Зв'язування з білками	Елімінація	Взаємодії
Ламотриджин	55%	Печінкова – кон'югація з глюкуроновою кислотою	Під впливом таких індукторів ферментів, як карбамазепін і фенітоїн у 2-3 рази знижується рівень ламотриджину, деяких гормональних препаратів тощо Рівень ламотриджину підвищується при прийманні вальпроатів
Леветирацетам	<10%	Ниркова	Хороша водорозчинність, є форма для внутрішньовенного введення Немає лікарських взаємодій
Карбамазепін	75-85%	Печінкова: CYP 3A4/5	Ступінь зв'язування із протеїном знижується з віком. Рівень у плазмі зростає при прийманні еритроміцину і грейпфрутового соку Знижує рівень блокаторів кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл), ТЦА, ефекти варфарину
Окскарбазепін	40%	Печінкова	Можлива гіпонатріємія
Фенобарбітал	50%	Печінкова, ниркова	Індукує метаболізм багатьох препаратів
Фенітоїн	80-93%	Печінкова: CYP 2C9, CYP 2C19	Зв'язування з білками зменшується при знижені рівня сироваткового альбуміну і нирковій недостатності Зменшує рівень блокаторів кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл), ТЦА. Складна взаємодія з варфрином. Взаємодіє з препаратами для лікування цукрового діабету та артриту Знижує ефективність хіміотерапії за онкопатології
Вальпроєва кислота	87-95%	Печінкова – множинний механізм	Зв'язування з білком знижується. Пригнічує глюкуронідацію і може підвищувати рівень ламотриджину та інших ПЕП. Знижує функцію тромбоцитів
Топірамат	9-17%	Печінкова та ниркова	Інгібує CYP 2C19 і підвищує сироваткові рівні фенітоїну та інших препаратів Індукує CYP-3A4 ізоензими
Зонізамід	40%	Печінкова: CYP 3A4	Можлива втрата маси тіла та нефролітіаз

7. Препаратами вибору для літніх пацієнтів, особливо з когнітивними порушеннями, мають бути леветирацетам (Левіцитам, «Асіно») і ламотриджин (Ламотрин, «Асіно»), за можливості у монотерапії.

Симптоматична епілепсія, спричинена черепно-мозковими травмами, оперативними втручаннями, пухлинами

Секція вебінару щодо лікування епілепсії після хірургічних втручань була представлена доповідями Т.А. Літовченко, А.Є. Дубенка та К.Р. Костюка. Актуальність розвитку симптоматичної епілепсії після черепно-мозкової травми (ЧМТ), за словами Т.А. Літовченко, зумовлена тим, що її ризик коливається від 2 до 57%. Вона залежить від: тяжкості ураження, тривалості втрати свідомості, пошкодження мозкових оболонок, крововиливу, контузії / забиття мозку, наявності металевих та кісткових уламків у рані, пошкодження передньої центральної звивини, інфікування рани / формування абсцесу, відкладення гемосидерину навколо осередків гліозу, генетичних факторів.

Лікування та запобігання епілептичним нападам при ЧМТ, на думку доповідачки, передбачає наступні кроки.

1. Хірургічні втручання, спрямовані на мінімізацію вторинного ушкодження мозкової тканини, запобігання інфікуванню, набряку мозку, геморагіям та реактивному гліозу.
2. Призначення ПЕП усім хворим, як із ранніми, так і з пізніми нападами (навіть поодинокими) із превентивною метою для поліпшення прогнозу в плані розвитку ранніх епілептичних нападів (протягом семи днів).
3. Усім особам із тяжкою відкритою ЧМТ рекомендовано лоразепам, діазепам, фенітоїн для профілактики ранніх нападів.
4. При генералізованих нападах препарати першої лінії – вальпроєва кистота, ламотриджин, при комплексних парціальних – вальпроати, карбамазепін, фенітоїн.
5. Превентивне лікування для пізніх нападів не визначене.
6. Профілактичне приймання ПЕП у хворих із ЧМТ, в яких не було нападів у гострому періоді, неефективне, та його доцільність не підтверджено з позицій доказової медицини.
7. Скасування ПЕП слід проводити індивідуально; якщо нападів немає, воно можливе вже через 3-6 місяців.

Ризик епілептичних нападів після оперативного втручання асоційований із видаленням абсцесу, інтракраніальної гематоми, аневризми, супратенторіальним втручанням, стереотаксичними операціями, вентрикуляним дренуванням. Керуючись світовим підходом та власним досвідом, спікерка зазначила, що гострі післяопераційні напади внаслідок перенесеного втручання фактично є провокованими та не мають значного впливу на розвиток нападів у майбутньому. Також відсутня єдина думка щодо призначення ПЕП після резекції пухлин, незалежно від наявності нападів: на думку експертів Американської академії неврології (AAN), ефективність ПЕП дорівнює такій плацебо. Інші автори вважають за необхідне призначати ПЕП протягом 2-3 місяців після супратенторіальних втручань. Профілактичне застосування ПЕП може бути ефективним при ранніх нападах та неефективним щодо пізніх.

Останнім варіантом симптоматичної епілепсії, яку розглянула доповідачка, була епілепсія, пов'язана з новоутвореннями головного мозку. Патогенез розвитку нападів зумовлений безліччю факторів, серед яких гістологічний варіант пухлини, цілісність гемато-енцефалічного бар'єру, зміна концентрації іонів, гіпоксія, надлишок глутамату, зменшення концентрації γ-аміномасляної кислоти.

На додаток, Т.А. Літовченко перелічила доступні можливості зменшення ризику та/або позбавлення нападів. Так, коротша тривалість епілепсії (<1 року) та максимально успішне оперативне лікування пухлини є запорукою досягнення свободи від нападів та необхідності приймати ПЕП. Профілактичне застосування ПЕП за відсутності судом не рекомендоване. ПЕП призначають після першого нападу, пов'язаного з пухлиною (але не карбамазепін та фенітоїн через ризик взаємодії з хіміопрепаратами). Вальпроєва кислота забезпечує ефективний контроль нападів та навіть поліпшує виживаність пацієнтів із гліобластомою, однак необхідний контроль кількості тромбоцитів. Леветирацетам – сучасний антиконвульсант, який пригнічує спалахи епілептиформної активності, не впливаючи на нормальну нейрональну збудливість та має сприятливий фармакокінетичний профіль (відсутність печінкового метаболізму та міжлікарської взаємодії).

Симптоматична епілепсія після оперативного втручання через фармакорезистентність

Фармакорезистентна епілепсія, за визначенням Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE), має місце у разі неефективності терапії двома зважено обраними і використовуваними в адекватній комбінації та дозуванні лікарськими засобами. Натомість, успішним лікування вважається за умови припинення нападів упродовж одного року.

Консультація нейрохірурга обов'язкова за наявності фармакорезистентної епілепсії і таких умов: постійне вогнище епілептиформної активності за даними ЕЕГ-досліджень (навіть рутинної ЕЕГ) у хворих із парціальними (фокальними) нападами; склероз гіпокампа; збіг локалізації стабільного морфологічного осередкового ураження мозку і вогнищевої епілептиформної активністі за даними ЕЕГ-досліджень; мономорфність рефрактерних комплексних парціальних нападів; прогресивне погіршення перебігу фокальної епілепсії.

Логічним є питання щодо зміни тактики призначення ПЕП за умови проведення операції. За словами спікера, на сьогодні доказова база для обґрунтування раціональних рекомендацій щодо тактики постхірургічного медикаментозного лікування є недостатньою. Тому він поділився власним поглядом на оптимальну стратегію:

1. Оцінювати ремісію внаслідок оперативного втручання можна тільки через рік, успішність хірургічного лікування – раніше.
2. Хірургічне втручання у таких хворих має на меті подолання фармакорезистентності, що складає передумову для подальшого призначення антиконвульсантів.
3. Протягом першого року змінювати схему терапії ПЕП недоцільно при контролі нападів (за винятком приймання ≥3 ПЕП та наявності побічних дій ПЕП, які погіршують якість життя хворого).
4. При появі епілептичних нападів одразу після оперативного втручання не слід змінювати схему лікування.
5. Якщо в пацієнта трапляються напади (навіть у разі значущого порідшання) чи аури, доцільно переглянути схему лікування для досягнення повного контролю нападів.
6. Через рік повного контролю нападів тактика має бути такою ж, як у пацієнтів зі стійкою ремісією, але у разі політерапії можна переглянути зниження дозування одного з ПЕП та його вірогідне скасування раніше, ніж у хворого без операції в анамнезі.
7. Тактику зниження дозування ПЕП викладено відповідно до світових рекомендацій (МОЗ, 2014; NICE, 2020):

- перед прийняттям рішення про можливе скасування ПЕП слід обстежити хворого з обов'язковим проведенням довготривалого ЕЕГ-дослідження та повторенням МРТ;
- збіг морфологічного та епілептогенного вогнищ ставить під сумнів можливість та доцільність скасування ПЕП у пацієнта;
- тривалість ремісії повинна становити ≥2 роки, але приймати рішення щодо зниження дозування ПЕП для подальшого скасування доцільно через 3-5 років контролю нападів і лише за відсутності інших симптомів епілепсії;
- зменшення дози та скасування ПЕП слід проводити під контролем ЕЕГ-дослідження; у разі погіршення показників необхідно призупинити скасування;
- при відновленні нападів після скасування ПЕП варто поновити лікування – призначити препарат у тих самих дозах, які пацієнт приймав до відміни; але слід бути готовими до того, що може знадобитися корекція схеми терапії ПЕП.

Підготували ***А.Є. Дубенко, Т.А. Літовченко, М. Марчук***

UA-LEVI-PUB-062020-042

COVID-19 та психічне здоров'я: можливості допомоги

На початку червня 2020 року відбулася науково-практична онлайн-конференція «Оптимізація психофармакологічних підходів до лікування психічних та поведінкових розладів». Організаторами заходу виступили ГО «Асоціація неврологів, психіатрів та наркологів України» та ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Представляємо до вашої уваги огляд основних доповідей вебінару.

Психологія та психіатрія: актуальні проблеми сьогодення

Одну з найяскравіших доповідей «Що визначає порядок денний в дослідженнях шизофренії: концептуальні зрушення, технологічні досягнення або соціальні зміни» представив **Майкл Девідсон** (Тель-Авів, Ізраїль). Спікер розглянув такі питання, як біологічне (генетичне, спадковане) підґрунтя шизофренії, порушення дофамінергічного функціонування, формування анатомічних особливостей у структурах, як-то сіра речовина, гіпокамп, мигдалина та фронтальна кора. Також він зробив акцент на утрудненні проведення чіткого розмежування норми й патології при даній нозології та найголовніше – на підборі оптимальної терапії, адже й досі ставлення до доцільності та ролі антипсихотиків є суперечливим.

Заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділу межової психіатрії Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України (м. Харків), професорка, д. мед. н. **Наталія Олександрівна Марута** навела відмінності Міжнародної класифікації хвороб 11-го видання, привернула увагу до нових навичок, що зможуть бути реалізованими при застосуванні оновленої класифікації, та розкрила потенціал доступних можливостей у роботі лікаря.

Професор кафедри психології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., психіатр, психотерапевт і клінічний психолог **Олег Созонтович Чабан** приділив увагу проблемі самоізоляції в ракурсі істотного психотравмувального фактора та тактиці її розв'язання. Не менш актуальних питань сьогодення стосувався виступ професорки кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, д. мед. н. **Олени Олександрівни Хаустової**. Ґрунтуючись на результатах власного спостереження, вона розкрила питання психічного здоров'я медичних працівників у період пандемії COVID-19.

Організація допомоги пацієнтам із психічними та поведінковими розладами під час пандемії COVID-19

Н.О. Марута зазначила, що доказової бази щодо використання психофармакологічних засобів у поєднані з антибіотиками, антивірусною та протималярійною терапією поки що не існує. Разом з тим, з огляду на інтеракційну взаємодію, метаболізм у системі цитохромів та можливий вплив на респіраторну функцію, препаратами вибору є (ISP, 2020):

1. Тіаприд (атиповий антипсихотик із групи заміщених бензамідів) – при гіперкінетичному делірії.

2. Арипіпразол – атиповий антипсихотик, що може бути охарактеризований таким чином:

- частковий агоніст дофамінових D_2- і серотонінових 5-HT_{1A}-рецепторів, антагоніст 5-HT_{2A}-рецепторів;
- проявляє високу афінність до D_2-/D_3-, 5-HT_{1A}-/5-HT_{2A}-рецепторів, помірну афінність – до D_4-, 5-HT_{2C}- і 5-HT_7-рецепторів, не має помітної афінності до мускаринових рецепторів;
- зменшує інтенсивність передачі імпульсу в дофамінергічних шляхах (переважно мезолімбічних і мезокортикальних);
- не блокує передачу імпульсу, як це роблять антагоністи D_2-рецепторів (більшість антипсихотиків нового покоління);
- зменшує продуктивну симптоматику шизофренії, має антиманіакальний ефект;
- терапія пов'язана з нижчим ризиком розвитку гіперпролактинемії;
- асоційований з мінімальним набором ваги;
- використовується при збудженні, позитивних та негативних симптомах.

3. Галоперидол (типовий антипсихотик, похідне бутирофенону) – рекомендований за відсутності ризику подовження інтервалу QT, не рекомендований при поєднанні з хлорохіном/гідроксихлорохіном.

4. Бензодіазепіни не слід призначати пацієнтам із високим ризиком порушення дихання.

Приклади здійснення оптимального вибору препарату з урахуванням супутньої патології пацієнта представлені в таблиці 1.

Таким чином, виникнення нових проблем, пов'язаних із коронавірусною інфекцією, потребує оновлення стратегій лікування. Однак сталі постулати терапії є беззаперечними, а дані доказової медицини підтверджують ефективність та безпеку препаратів, які зарекомендували свою ефективність протягом декількох десятків років.

Табл. 1. Варіанти оптимального вибору препарату з урахуванням супутньої патології пацієнта

Індивідуальні особливості	Можливий препарат
Надлишкова маса тіла, дисліпідемія	Арипіпразол, амісульприд
Кардіоваскулярні захворювання	Арипіпразол
Високий ризик екстрапірамідних симптомів і підвищення рівня пролактину	Арипіпразол, кветіапін
Супутні порушення сну	Рисперидон, кветіапін
Порушення толерантності до глюкози, високий ризик розвитку цукрового діабету	Амісульприд, арипіпразол
Істотний нейрокогнітивний дефіцит	Кветіапін, рисперидон, арипіпразол
Виразні симптоми депресії	Арипіпразол, кветіапін
Високий ризик ортостатичної гіпотензії	Арипіпразол
Лікування шизофренії у підлітків (схвалені FDA)	Рисперидон, кветіапин, арипіпразол

Примітка: FDA – Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США.

Первинний психотичний епізод: арсенал медикаментозної терапії

Лікар-психіатр, завідувач відділенням первинного психотичного епізоду Харківської обласної клінічної психіатричної лікарні № 3, к. мед. н., **Дмитро Олександрович Мангубі** привернув увагу до проблеми поліпрагмазії, впливу на цитохроми печінки та ігнорування ризику несумісності при терапії первинного психотичного епізоду.

Лікар рекомендував призначати такі схеми терапії залежно від клінічних ознак:

1. Перший епізод шизофренії (гостре психомоторне збудження): галоперидол + NaCl 0,9% 200 мл внутрішньовенно крапельно або галоперидол + діазепам внутрішньом'язово (в/м); можливо: аміназин в/м + кветіапін/рисперидон/оланзапін у таблетованій формі.

2. Перший епізод шизофренії (маніфестний напад): амісульприд/рисперидон/арипіпразол/кветіапін/оланзапін/тригексифенідил; можливо: галоперидол + клозапін до 100 мг; рисперидон + клозапін до 50 мг; оланзапін + клозапін до 50 мг; кветіапін + клозапін; клопіксол + кветіапін/рисперидон/амісульприд/арипіпразол.

3. Шизофренія з повторними епізодами (рецидив): рисперидон пролонгованої дії + рисперидон; можливо: флуфеназину деканоат / зуклопентиксолу деканоат / галоперидолу деканоат + арипіпразол/кветіапін/оланзапін.

4. Шизофренія, резистентна до терапії: клозапін до 100 мг + арипіпразол. За словами спікера, встановлено значне зниження частоти негативних симптомів, а також нижчі рівні пролактину і тригліцеридів у пацієнтів, яким було призначено цю комбінацію.

Д.О. Мангубі зазначив, що рисперидон зустрічається майже в кожній схемі, що зумовлено високою ефективністю та безпекою застосування даного антипсихотичного засобу. Для спрощення процедури приймання рекомендовано використовувати питний розчин рисперидону – препарат Ерідон® («Асіно»), який характеризується беззаперечними превагами при порівнянні з таблетованими формами (Currier et al., 2001):

- пропорційніший вплив атипового антипсихотика на всі кластери симптоматики шизофренії;
- більш раннє настання ефекту;
- зниження ризику розвитку екстрапірамідної симптоматики (тремор, дистонія).

Соціальна ізоляція та депресія: навчання подоланню кризи при пандемії COVID-19

О.О. Хаустова присвятила доповідь одній з основних проблем коронавірусної інфекції – невизначеності та непередбачуваності, що створюють більш напружене середовище. Це може призвести до збільшення кількості психологічно дезадаптованих пацієнтів (Zandifar, Atefeh, 2020). Лікарі різних спеціальностей зіткнулися з фактом індукції та/або модуляції соматичних проявів на тлі тривоги та депресії. Так, в австралійському популяційному дослідженні підтверджено, що клінічно значуща задишка (≥2 балів за шкалою виразності задишки, mMRC) була пов'язана з депресією, тривожністю та співіснуючою тривожністю/депресією (Currow et al., 2020).

На думку доповідачки, пандемія COVID-19 сформулювала підґрунтя для реалізації таких актуальних завдань:

Табл. 2. **Лікування тривоги, делірію та збудження у пацієнтів віком від 18 років**

Патологічний стан	Менеджмент
Тривога або збудження	
Збережена функція ковтання	Лоразепам у дозі 0,5-1 мг 4 рази на добу (максимум 4 мг за 24 год). Зменшити дозу до 0,25-0,5 мг у літніх/виснажених пацієнтів (максимум 2 мг/добу). Пероральні таблетки можна застосовувати сублінгвально (off label). Слід обережно застосовувати при порушенні функції нирок (off label)
Порушена функція ковтання	Мідазолам у дозі 2,5-5 мг підшкірно кожні 2-4 год за потреби. За необхідності підшкірна інфузія, починаючи з 10 мг/добу. Зменшити до 5 мг/добу, якщо ШКФ <30 мл/хв
Делірій	
Збережена функція ковтання	Галоперидол у дозі 0,5-1 мг вночі та кожні 2 год за потреби. Збільшення на 0,5-1 мг (максимум 10 або 5 мг/добу для літніх пацієнтів, але оптимальний більш консервативний підхід – максимум 2 мг за перші 24 год). За виразного збудження або гострої небезпеки для оточення початковою дозою є 1,5-3 мг. При збереженні збудження можливе додавання бензодіазепіну (лоразепам або мідазолам) *Протипоказання до застосування галоперидолу:* тривалий інтервал QTc на ЕКГ, ознаки паркінсонізму або деменції з тільцями Леві, одночасне застосування з будь-якими препаратами, що подовжують інтервал QT Альтернативним варіантом може бути рисперидон по 0,25 мг перорально (початкова доза) з максимальною дозою 1 мг/добу, однак слід застосовувати з обережністю при ознаках паркінсонізму та деменції з тільцями Леві (off label)
Порушена функція ковтання	Левомепромазин по 12,5-25 мг підшкірно (початкова доза), надалі вводити щогодини за необхідності (6,25-12,5 мг літнім пацієнтам). За потреби – підшкірна інфузія 50-200 мг/добу (дози, що перевищують 100 мг/добу, слід вводити під наглядом фахівця). Можливе застосування мідазоламу в монотерапії або при поєднанні з левомепромазином, якщо у пацієнта наявна тривожність

Примітки: Off label – застосування поза зареєстрованими показаннями; ЕКГ – електрокардіограма.
Адаптовано за NICE, 2020.

1. Оцінка факторів ризику (збентежені одинокі люди віком ≥50 років, які щойно втратили роботу та «переповнені» наслідками економічних і соціальних проблем).
2. Відмежування психопатології від непатологічного дистресу. Насправді, під час кризи брак тривоги є аберантим – на відміну від паніки, вона допомагає зберігати пильність та є корисною у даному контексті. Психіатри відокремлюють тривожні стани, які є нормальними (тобто мотивувальними), від патологічних (тих, що паралізують і є непродуктивними). Скарги на «депресію» після великих життєвих негараздів можуть стати патологічними, якщо вони тягнуть за собою апатію, відчай чи ангедонію, а не тільки розчарування.
3. Визначення доцільності короткочасної психофармакотерапії за технічно «непатологічних» симптомів, як-то безсоння або страх;
4. Консультування щодо вірогідних побічних явищ, пов'язаних із застосуванням психотропних препаратів, які можуть підвищити ризик ускладнень COVID-19 (Goldberg, 2020). Це, зокрема, ймовірні рідкісні мієлосупресивні ефекти карбамазепіну, вальпроатів та антипсихотиків, а бензодіазепіни можуть нести загрозу диханню за виразної тривоги у пацієнтів із COVID-19 з фульмінантними легеневими симптомами.
5. Урахування переваг психотропних препаратів, що можуть мати важливі противірусні та імуномодулювальні ефекти. Так, галоперидол у низькому наномолярному діапазоні зв'язується з рецепторами Sigma-1/-2, з якими взаємодіє білок SARS-CoV-2 Nsp6, а вальпроєва кислота інгібує моноклональні антитіла HDAC2 з афінністю 62 мкМ (Nicol et al, 2020; Gordon et al, 2020).
6. Використання технік розслаблення та контрольованого дихання у межах підтримувальної допомоги при задишці соматичної та психогенної етіології, призначення бензодіазепінів за потреби (заспокійливі засоби та опіоїди можуть спричинити пригнічення дихання, але застосування не слід припиняти) (NICE, 2020).

Табл. 3. **Визначення препаратів вибору в умовах експериментальної терапії COVID-19**

Подовження QTc[1]	Взаємодія препаратів[2]	Рекомендовані препарати
Антидепресанти		
Ес(циталопрам) Міртазапін Трициклічні антидепресанти Венлафаксин	Препарати звіробою (можуть знизити рівень у плазмі крові кількох препаратів, що застосовуються для лікування COVID-19)	Агомелатин Бупропіон Дулоксетин Флуоксетин Флувоксамін Пароксетин Сертралін
Антипсихотики		
Усі за виключенням арипіпразолу, брекспіпразолу, каріпразину, луразидону	Пімозид Кветіапін	Амісульприд[3] Арипіпразол Брекспіпразол Каріпразин Луразидон Оланзапін[3]
Бензодіазепіни		
–	Усі (особливо мідазолам) за виключенням лоразепаму, лорметазепаму, оксазепаму та темазепаму	Лоразепам Лорметазепам Оксазепам Темазепам
Тимостабілізатори		
Літій	Карбамазепін	Ламотриджин Літій[3] Вальпроати

Примітки: [1] Актуально за умови застосування лопінавіру/ритонавіру або гідроксихлорохіну для лікування COVID-19; [2] особливо актуально, коли атазанавір чи лопінавір/ритонавір використовують для лікування COVID-19, що інгібують CYP3A4, спричиняючи тим самим потребу у вищому рівні психотропних препаратів; [3] співвідношення користь/шкода визначається на основі ефективності, за ретельного моніторингу ЕКГ.
Адаптовано за Luykx et al., 2020.

7. Застосування тесту на когнітивні порушення і делірій (4-А тест, 4АТ).
8. Визначення оборотних причин тривоги, делірію та збудження (гіпоксія, затримка сечі, закреп тощо), а також доцільності призначення бензодіазепінів. Терапевтичну тактику представлено в таблиці 2 (NICE, 2020).
9. Враховування переносимості та мінімальної взаємодії з P450 противірусних препаратів, а також їхню комбінацію з антидепресантами (циталопрам, есциталопрам тощо), антипсихотичними засобами (оланзапін) та вальпроатами (Zhang et al., 2020). Додаткові дані щодо одночасного застосування противірусних та психотропних ліків наведені в таблиці 3.

Результати прицільного порівняння 21 антидепресанту при терапії дорослих з великим депресивним розладом свідчать, що агомелатин, амітриптилін, есциталопрам, міртазапін, пароксетин, венлафаксин та вортіоксетин є ефективнішими за інші препарати даної групи. Водночас агомелатин, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, сертралін та вортіоксетин переносяться краще за інші антидепресанти (Cipriani et al., 2018). Таким чином, беззаперечними лідерами є есциталопрам і пароксетин – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), що є зіставними за профільними якостями.

Втім, за словами О.О. Хаустової, есциталопраму (Есцитам®, «Асіно») притаманна важлива відмінність – препарат є алостеричним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, що зв'язується як з первинним ортостеричним, так і з алостеричним сайтом рецептора (для пароксетину це також характерно, але меншою мірою; інші СІЗЗС майже не здатні до зв'язування з алостеричним сайтом). Це зумовлює швидший початок клінічного ефекту есциталопраму (Wade, Andersen, 2006; Sanchez et al., 2014).

Тривога та депресія у структурі психосоматичних захворювань

Завідувачка кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету, д. мед. н., професорка **Ганна Михайлівна Кожина** акцентувала увагу на взаємозв'язку тривоги, депресії та дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи. Це може бути зафіксовано за допомогою підвищення рівня адрено-кортикотропного гормону й кортизолу та проявляється у вигляді симпато-парасимпатичної дерегуляції, збільшення ризику шлуночкових аритмій, зменшення варіабельності серцевого ритму. Додатково спостерігається зростання агрегаційної активності тромбоцитів, внаслідок чого має місце порушення регуляції тонусу судин, підвищення ризику мікротромбозів і емболій, атеросклерозу тощо.

Таким чином, наявність тривоги, депресії, ангедонії та астенії є вагомим підґрунтям для розгляду можливості призначення СІЗЗС. Особливу увагу було приділено есциталопраму (препарату Есцитам®, «Асіно»), якому притаманні:

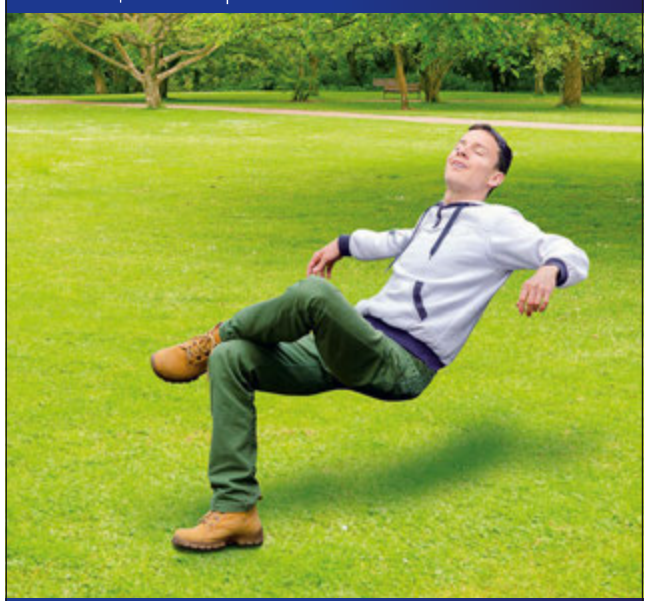
1. Широкий спектр ефективності щодо всіх видів депресивних розладів.
2. Швидка редукція тривожно-депресивної симптоматики. Доведено, що есциталопрам зменшує прояви симптомів тривоги за шкалою тривоги Гамільтона (HAM-A) з першого тижня та депресії за шкалою Монтгомері – Асберг для оцінки депресії (MADRS) із другого тижня.
3. Низький рівень лікарської взаємодії.
4. Здатність поліпшувати когнітивні показники хворих.
5. Можливість стабілізації циклу сон – неспання (Tom et al., 2010).
6. Унікальна дія на показник глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1C}): на тлі приймання есциталопраму відзначено статистично та клінічно значиме зниження рівня HbA_{1C} у хворих на цукровий діабет за сприятливої переносимості препарату, при цьому підвищення ваги не було (Старостіна та співавт., 2017).
7. Властивість знижувати частоту вазомоторних пароксизмів.
8. Ефективність при лікуванні гострої фази депресивного розладу, тривалій підтримувальній терапії та запобіганні рецидивам.

Підготувала ***Маргарита Марчук***

UA-ERID-PUB-062020-008

Есцитам

Есциталопрам



Підтримка **полегшує** життя

- Доведена ефективність при депресіях і тривогах[1–4]
- Біоеквівалентний оригінальному есциталопраму[5]
- Один з найдоступніших за ціною есциталопрамів в Україні[6]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЕСЦИТАМ
Діюча речовина. Есциталопрам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг або 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. **Фармакологічні властивості.** Есцитам є антидепресантом, селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, що зумовлює клінічні і фармакологічні ефекти препарату, має високу спорідненість до основного зв'язувального елемента і суміжного з ним алостеричного елемента транспортера серотоніну та не має зовсім або має дуже слабку здатність зв'язуватися з низкою рецепторів, включаючи серотонінові 5-HT1A-, 5-HT2-рецептори, дофамінові D1- та D2-рецептори, α1-, α2-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H1, М-холінорецептори, бензодіазепінові та опіатні рецептори. **Показання.** Лікування великих депресивних епізодів, панічних розладів з або без агорафобії, соціальних тривожних розладів (соціальна фобія), генералізованих тривожних розладів, обсесивно-компульсивних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до есциталопраму або до інших компонентів препарату, одночасне лікування інгібіторами МАО або пімозидом. **Побічні реакції.** Нудота, зниження або посилення апетиту, діарея, запор, блювання, сухість у роті, тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо, аноргазмія у жінок, безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор, синусити, позіхання, посилене потовиділення, артралгія, міалгія, розлади еякуляції у чоловіків, імпотенція, втома, пірексія, збільшення маси тіла, симптом відміни тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/13228/01/01, №UA/13228/01/02. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
1. Boulenger et al. Curr Med Res Opin 2006; 22:1331–4. 2. Khan et al. Clin Drug Invest 2007; 27 481–92. 3. Montgomery et al. Int J Psychopharmacology 2006; 21 297–309. 4. Baldwin et al. Br J Psychiatry 2006,189 264–1. 5. Bioequivalence Study Number 2007-003996-38, Clin. Report. Dec. 2007, Summary, p. 8. 6. Тижневик «Аптека», http://www.apteka.ua.

UA-ESCHMI-032018-001

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

acino
Швейцарські стандарти якості

1 РАЗ НА МІСЯЦЬ суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії

КСЕПЛІОН®

паліперидону пальмітат

Від досягнень науки до здоров'я пацієнтів

CP-11245

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

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

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13547/01/01 26.04.2019 року з безстроковим терміном дії.
Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України від 26.04.2019 року.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

За додатковою інформацією звертайтесь за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30. Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

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

Ефективність ін'єкційних антипсихотиків тривалої дії при лікуванні пацієнтів із розладами шизофренічного спектра у реальних клінічних умовах

Шизофренія – тяжкий хронічний психічний розлад, що чинить негативний вплив на суспільство та створює значний соціально-економічний тягар для системи охорони здоров'я загалом. Це зумовлено раннім початком хвороби, її хронічною природою з розвитком частих рецидивів та госпіталізацій. V. Latorree et al. проаналізували ефективність терапії ін'єкційними антипсихотиками тривалої дії (LAI) порівняно з пероральними препаратами за частотою госпіталізацій, невідкладних та планових звернень до лікаря протягом 10-річного періоду в популяції пацієнтів із розладами шизофренічного спектра (РШС). Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів, опублікованих у виданні PLoS ONE (2020; 15 (3): e0230051).

Шизофренія, на яку страждає 1% загальної популяції, характеризується довгостроковим впливом на соціальне та професійне функціонування пацієнтів. Терапія даного розладу включає поєднання медикаментозних, психологічних та психосоціальних втручань. Економічні наслідки шизофренії, пов'язані з сукупністю прямих і непрямих витрат на хворобу, є значущими (Kane et al., 2013). До прямих належать видатки, пов'язані зі стаціонарним та амбулаторним лікуванням, тривалим доглядом, вартістю медикаментів тощо. Непрямі ж асоційовані з втратою працездатності осіб із шизофренією та членів їхніх сімей (Offord et al., 2013). Для підвищення якості медичної допомоги та зниження витрат на лікування оптимізація клінічних процесів має першорядне значення (Anyanwu et al., 2003).

Недотримання режиму антипсихотичної терапії є одним із основних факторів, що спричиняють підвищення частоти рецидивів шизофренії (Novick et al., 2010). Близько 60% осіб із шизофренією не прихильні до такого лікування вже на перших етапах хвороби; найімовірніше, що дана тенденція зберігається і надалі (Offord et al., 2013). У більшості настанов щодо лікування шизофренії йдеться про необхідність поліпшення комплаєнсу як стратегії зниження витрат та частоти госпіталізацій (Leucht et al., 2012).

Аналіз результатів систематичного огляду та метааналізу 25 досліджень із дзеркальним дизайном (порівняння контрольного періоду зі спостережним) за участю пацієнтів із шизофренією показав значущу перевагу антипсихотиків LAI над пероральними засобами у запобіганні госпіталізаціям (Kishimoto et al., 2013). У випробуванні S. Cheung et al. (2017), проведеному в Японії, така терапія сприяла зменшенню повторних госпіталізацій та невідкладних звернень до лікаря. У шведському дослідженні J. Tiihonen et al. (2017) проаналізували дані 29 823 пацієнтів із шизофренією з метою оцінки ризику повторних госпіталізацій та неефективності лікування. Автори виявили, що клозапін та антипсихотики LAI асоціювалися з найліпшою профілактикою рецидивів. Однак на результати могло вплинути те, що більшість випробувань були проведені у контрольованих умовах, та оцінювали лише показник повторної госпіталізації.

Зважаючи на можливі причини викривлення даних у дослідженнях із дзеркальним дизайном, як-от систематичні похибки, природний перебіг хвороби та часовий ефект, їх слід інтерпретувати з обережністю. Проте популяція учасників у таких випробуваннях найкраще підходить для оцінки лікування антипсихотиками LAI у рутинних клінічних умовах (Kishimoto et al., 2013). Саме тому V. Latorre et al. поставили першочергову мету визначити ефективність ліків з точки зору контролю терапевтичних процесів при веденні пацієнтів із РШС, які в реальних клінічних умовах перейшли із застосування антипсихотиків перорально на LAI-форми.

Матеріали й методи дослідження

Дизайн дослідження та вибірка учасників

V. Latorree et al. (2020) провели обсерваційне ретроспективне натуралістичне дослідження із дзеркальним дизайном (включення паралельної групи активного контролю не передбачене, натомість оцінювалися дані кожного пацієнта окремо). Був визначений час ($Ч_0$), коли відбулося переведення з лікування пероральними антипсихотиками на LAI. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на обробку особистих даних та їхнє використання у межах дослідження. З огляду на натуралістичний дизайн, отримані результати були обсерваційними, і дослідники жодним чином на них не впливали.

Автори проаналізували дані хворих, які отримували лікування антипсихотиками LAI у п'ятьох громадських центрах Департаменту психічного здоров'я м. Барі (Італія) з липня 2007 по червень 2017 рр. Критеріями виключення були: діагностовані РШС за критеріями DSM-5 менш ніж за рік до $Ч_0$; супутнє лікування антипсихотиками LAI; наявність розладу, викликаного вживанням психоактивних речовин, або розумової відсталості; суттєва зміна життєвої ситуації за рік до і після $Ч_0$. Усі пацієнти отримували пероральні антипсихотики впродовж року до $Ч_0$ та LAI-форми рік після цієї часової межі.

Терапевтичні заходи й кінцеві точки

Автори фіксували демографічні характеристики всіх пацієнтів, включених у дослідження, як-от вік, стать, рівень освіти, діагностика й субдіагностика РШС, тривалість хвороби станом на $Ч_0$ та її вплив на кінцеві точки, використання пероральних медикаментів до й після $Ч_0$. Для всіх хворих було зібрано інформацію щодо типу лікування антипсихотиками LAI (зокрема, першого чи другого покоління), його ефективності, частоти госпіталізацій, термінових і запланованих звернень за період року до $Ч_0$ та року після нього.

Із загальної кількості (n=207) 60% становили чоловіки (середній вік – 47,9 року, середня тривалість хвороби – 15,8 року) з діагнозом шизофренії (48%), РШС (30%) чи інших психотичних розладів (22%). Усього 49% пацієнтів перебували на монотерапії антипсихотиками LAI. Станом на $Ч_0$ 68% учасників отримували антипсихотики LAI другого покоління: паліперидон (27,5%), рисперидон (22,2%), арипіпразол (13,5%), оланзапін (4,8%) і 32% – першого: галоперидол (14%), флуфеназин (11,6%), зуклопентиксол (4,8%), перфеназин (1,4%).

Основні кінцеві точки дослідження включали такі, як:

- частота госпіталізацій;
- загальна кількість госпіталізацій,
- частота випадків надання невідкладної допомоги;
- загальна частка термінових звернень до лікаря, пов'язаних із тяжкістю стану пацієнта.

Статистичний аналіз

За даними попереднього аналізу, антипсихотики LAI та покоління препаратів, імовірно, значущо впливають на клінічні наслідки. Тому для глибшої оцінки були застосовані непараметричні тести. За допомогою теста МакНемара вивчали вплив антипсихотиків LAI на надання невідкладної допомоги й частоту госпіталізацій, теста Вілкоксона – загальну кількість останніх та амбулаторних відвідувань і невідкладних звернень до й після $Ч_0$. U-критерій Манна – Вітні слугував для порівняння відмінностей між антипсихотиками 1-го та 2-го поколінь за 4 залежними змінними. Метод Холма – Бонферроні використовували для оцінки впливу терапії на первинні кінцеві точки.

Результати дослідження

Порівняння впливу антипсихотиків LAI та пероральних форм

Згідно з аналізом, антипсихотичне лікування продемонструвало значущий ефект на всі кінцеві точки. Терапія антипсихотиками LAI значною мірою впливала на частоту госпіталізацій, випадків надання невідкладної допомоги та загальну кількість екстрених звернень, меншою – на загальну частоту госпіталізацій та не впливала на загальну частку запланованих амбулаторних відвідувань. Після переведення з пероральних антипсихотиків на LAI-форми загальна кількість госпіталізацій різко зменшилася зі 187 (0,90 на пацієнто-років) до 20 (0,10 на пацієнто-років), за даними тесту Вілкоксона. Окрім того, після зміни терапії достовірно знизилися частота госпіталізацій (із 61,8 до 5,3%) і звернень, що потребували невідкладної допомоги (з 66,7 до 24,2%), за тестом МакНемара, а також екстрених візитів (із 337 до 106) за тестом Вілкоксона. Кількість планових амбулаторних відвідувань, навпаки, зросла (з 6,4 до 9,1) (рисунок).

Відповідно до тесту Вілкоксона, загальна кількість госпіталізацій суттєво зменшилася при лікуванні антипсихотиками LAI першого та другого поколінь порівняно з терапією пероральними формами. Частота госпіталізацій також була значно нижчою при застосуванні антипсихотиків LAI першого і другого поколінь, ніж пероральних засобів. До того ж достовірно скоротилася частота екстрених звернень при лікуванні антипсихотиками LAI першого і другого поколінь порівняно з пероральними за результатами тесту Вілкоксона. Крім того, цей метод показав, що частота звернень, які потребували невідкладної допомоги, була значно нижчою при використанні антипсихотиків LAI першого і другого поколінь, ніж пероральних. Частка планових амбулаторних відвідувань достовірно збільшилася при лікуванні антипсихотиками LAI першого і другого поколінь порівняно з пероральними за даними тесту Вілкоксона (з 5,0 до 10,4 та з 7,0 до 8,5 на пацієнто-рік відповідно).

Порівняння лікування антипсихотиками LAI першого та другого поколінь

LAI другого покоління виявилися значно ефективнішими, ніж першого, щодо всіх первинних кінцевих точок, за винятком станів, що потребували невідкладної допомоги. Зменшення кількості госпіталізацій було достовірнішим при застосуванні антипсихотиків LAI другого покоління порівняно з першим (зі 137 до 16 та з 50 до 4 відповідно). Частота госпіталізацій також значно знизилася при терапії антипсихотиками LAI другого покоління, ніж першого (з 68,8 до 6,4% та з 47,0 до 3% відповідно). Екстрених візитів стало суттєво менше при використанні антипсихотиків LAI другого, ніж першого покоління (кількість знизилася з 263 до 90 та з 74 до 16 відповідно). Частота випадків, що потребували невідкладної допомоги при лікуванні антипсихотиками LAI першого та другого поколінь, знизилася несуттєво (з 59,1 до 13,6% та з 70,2 до 29,1% відповідно). До того ж після зміни терапії статистично значущої різниці між антипсихотиками LAI обох поколінь щодо планових амбулаторних відвідувань не зафіксовано. Отримані дані були підтверджені результатами нещодавно опублікованих досліджень (Pilon et al., 2017; Marcus et al., 2015).

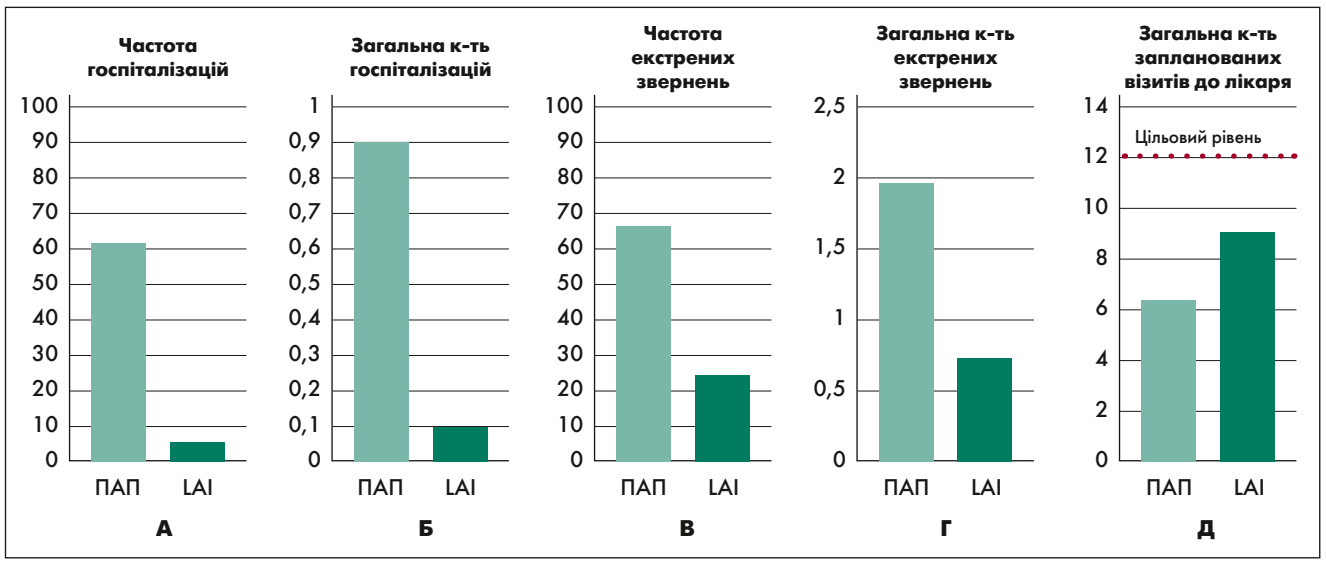


Рисунок. Вплив лікування антипсихотиками LAI та пероральними формами на кінцеві точки дослідження

Примітки: ПАП – пероральні антипсихотики. Адаптовано за V. Latorree et al., 2020.

Обговорення

Отримані результати, підкріплені наявними даними літератури, показали, що ефективність антипсихотичного лікування є вищою при застосуванні LAI. Нова концепція, застосована дослідниками, передбачала орієнтування на оптимізацію клінічних процесів та ресурсів охорони здоров'я за допомогою терапії LAI з точки зору не лише частоти госпіталізацій, але й кількості екстрених та планових звернень, які рідко враховуються у випробуваннях, присвячених ефективності антипсихотиків (Kishimoto et al., 2013). Також було показано, що за всіма основними кінцевими точками використання антипсихотиків LAI пов'язане зі зниженням частоти госпіталізацій та звернень до лікарів через невідкладні випадки, а кількість запланованих амбулаторних візитів значуще зросла (Tiihonen et al., 2017; Alphs et al., 2014). Це свідчить, що терапія антипсихотиками LAI асоційована із кращим розподілом медичних ресурсів у галузі психічного здоров'я, збільшенням уваги до потреб пацієнтів та часу, приділеного психосоціальним втручанням, як це запропоновано в низці міжнародних рекомендацій (Fiorillo et al., 2014; Pompili, Fiorillo, 2018; NICE, 2014).

Певні обмеження у дослідженні могли вплинути на результати; основне з них – дзеркальний дизайн, проте цей вибір підтриманий низкою інших дослідників, що використовували таку основу у своїх роботах (Kane et al., 2013; Pilon et al., 2017; Marcus et al., 2015; Vincent et al., 2017; Di Lorenzo et al., 2019). Однак варто зауважити, що в цьому випробуванні були вперше поєднані: ретроспективний, натуралістичний та дзеркальний дизайн, аналіз даних із медичних карт для порівняння історії хвороби кожного пацієнта до та після лікування антипсихотиками LAI, а також оцінка загальної кількості екстрених та запланованих амбулаторних відвідувань (Tiihonen et al., 2017).

Висновки

Дослідники дійшли висновків, що зменшення кількості рецидивів у осіб із шизофренією, які отримують лікування антипсихотиками LAI, зокрема другого покоління, поліпшує прогноз і знижує психологічне навантаження, пов'язане з госпіталізаціями, а також тягар хвороби для пацієнтів та їхніх родин. Підвищення частоти запланованих візитів корелює з поліпшенням комплаєнсу, мотивації хворого залучатися до комплексних методів лікування та профілактики повторних госпіталізацій (Lee et al., 2015). Як наслідок, ефективніший терапевтичний альянс може бути успішним підходом у запобіганні рецидивів шизофренії (Day et al., 2005; McCabe et al., 2013). Важливо, що терапія антипсихотиками LAI сприяє суттєвій економії коштів з огляду на значуще зниження частоти госпіталізацій та екстрених візитів до лікаря (Vincent et al., 2017). Таким чином, застосування антипсихотиків LAI слід розглядати як економічно ефективний підхід до лікування пацієнтів із шизофренією в реальних клінічних умовах.

Підготувала ***Олена Коробка***

СР-158090

Найголовніше про розсіяний склероз

Метою масштабного II Регіонального конгресу «Controversies in neurology» («Дебати в неврології»), акредитованого Європейською радою з акредитації безперервної медичної освіти (EACCME), який відбувся наприкінці 2019 року в Києві, стало впровадження найбільш релевантних клінічних даних та найновішої наукової інформації, що має допомогти лікарям у щоденній практиці піклування про пацієнтів. До вашої уваги представлено огляд доповідей, що відображають сучасні погляди на контраверсійні питання сфери діагностики й терапії розсіяного склерозу (РС).

Чи є аналіз спинномозкової рідини й досі важливим при діагностуванні РС?

Завідувачка кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, експерт МОЗ України з неврології, лауреатка премій міжнародних та національних громадських фондів за вагомий внесок у виконання «Програми лікування хворих на розсіяний склероз в Україні», д. мед. н., професорка **Лариса Іванівна Соколова** у своїй доповіді зазначила, що, оскільки тригерним фактором розсіяного склерозу (РС) вважається вірусна інфекція, зразки сироватки крові хворих на РС можуть містити вищі титри антитіл до різних вірусів. Це аденовірус, вірус чуми м'ясоїдних, віруси простого герпесу й герпесу людини 6-го типу (HHV6), цитомегаловірус, вірус Епштейна – Барр (EBV), віруси грипу, кору, вітряної віспи та *Chlamydia pneumonia* (Jacobson, 2019; Nieto Guerrero et al., 2019; Bar-O et al., 2019).

Найбільш вірогідним тригером РС є вірусна інфекція HHV6 та EBV, оскільки підтверджено молекулярну мімікрію (схожість епітопів EBV та основного білка мієліну): HLA DR2a (EBV-пептид) та HLA DR2b (пептид основного білка мієліну) (Albat, 2019; Gruchot et al., 2019).

Утім, на сучасному етапі еволюції діагностичних критеріїв РС превалюють розроблені МакДональдом (2017), що враховують ознаки РС, які визначають при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ). Вогнища РС на МРТ виявляють при застосуванні таких режимів:

1. T2: чутливий метод для виявлення довготривалої патології, яка повільно прогресує; не є специфічним для РС; вогнища рідко зникають.
2. FLAIR: використовують для поліпшення візуалізації уражень периваскулярної ділянки.
3. T1: вогнища виглядають гіпоінтенсивними («чорні діри»), притаманні аксональному пошкодженню, корелюють із прогресуванням захворювання та інвалідизації.
4. T1 Gd+: вогнища свідчать про порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру, є маркером гострого та активного запалення, тому є тимчасовими.

Однак результати МРТ можуть бути неоднозначними у плані етіології появи вогнищ демієлінізації. Диференційну діагностику при підозрі на РС слід проводити з описаними нижче нозологіями.

Диференційна діагностика РС: виключення інших нозологій

Для розширення об'єму знань про диференційну діагностику РС, зокрема, були використані матеріали виступу Л.І. Соколової з III Міжнародного симпозіуму країн Центральної Європи з неврології, нейрохірургії та психіатрії «Карпати».

Васкуліти

Класифікацію васкулітів наведено в таблиці 1. Додатково Л.І. Соколова розглянула ізольований (первинний) васкуліт ЦНС – автоімунне захворювання, що вражає як білу, так і сіру речовину, може спричинити загострення, характеризується багатовогнищевим ураженням ЦНС. Однак, на відміну від РС, клінічна картина захворювання включає інсультоподібні ознаки, лихоманку, нічну пітливість, зміни шкіри, ураження очей, олігоартропатію.

Діагностика:

- церебральна ангіографія (сегментарні, мультифокальні звуження, локалізована дилатація та оклюзія, аневризми);
- виявлення антитіл;
- біопсія найбільш доступної ділянки ураження («сліпа» біопсія мозкових оболонок, білої та сірої речовини недомінантної скроневої частки).

Табл. 1. **Класифікація васкулітів**

Калібр уражених судин	Первинні	Вторинні
Васкуліти великих судин	Васкуліт Такаясу Гігантоклітинний артеріїт	Ревматоїдний артит Інфекція (сифіліс)
Васкуліти середніх судин	Вузликовий поліартеріїт Хвороба Кавасакі	Інфекція (гепатит В)
Васкуліти середніх та малих судин	Гранулематоз із васкулітом (Вегенера) Еозінофільний гранулематоз із васкулітом (синдром Черджа – Стросс) Мікроскопічний поліангіїт Ідіопатичний ангіїт ЦНС	Ревматоїдний васкуліт Синдром Шегрена Інфекція (вірус імунодефіциту людини) Медикаментозні
Васкуліти малих судин	Васкуліт, асоційований із IgA (пурпура Шенляйна – Геноха) Есенціальна кріоглобулінемія	Медикаментозні (спричинені сульфонамідами) Інфекція (гепатит С)

Примітка: Адаптовано за International Chapel Hill Consensus Conference, 2012.

Синдром Фуа – Алажуаніна

Синдром Фуа – Алажуаніна – це підгострий некротичний мієліт, переважно в осіб чоловічої статі, з оклюзією вен внаслідок відкладання депозитів тромбіну та потовщання стінок судин. Основні симптоми ураження ЦНС включають: спастичний парапарез, порушення чутливості, нетримання сечі. Симптоми прогресують протягом 2-3 місяців, після чого виникає в'яла аміотрофічна фаза з арефлексією. Додатково характерні симптоми системного ураження – лихоманка, менінгізм та інтенсивний больовий синдром.

Діагностика: дослідження спинномозкової рідини дозволяє виявити підвищення рівня білка, блокування відтоку ліквору внаслідок суттєвого набряку спинного мозку.

Системний червоний вовчак

Ураження ЦНС при системному червоному вовчаку (СЧВ) є поширеним, проте часто безсимптомним: характеризується мікроваскулярним тромбозом, що є несприятливою прогностичною ознакою СЧВ, та проявляється атаксією, ураженням стовбура головного мозку, невропатією черепних нервів, оптичною невропатією (безболісна, підгостра, прогресувальна, з тяжким перебігом), поперечною мієлопатією (ідіопатичний поперечний мієліт).

Провести диференційну діагностику допомагає наявність нетипових для РС симптомів, як-от лихоманка, зміни шкіри (висип у формі метелика на обличчі та/або фотосенсибілізація), головний біль, судоми, психічні та когнітивні розлади, енцефалопатія, гіперкінези (хорея), інсульт (прояв антифосфоліпідного синдрому при СЧВ), артрит.

Діагностика:

- при СЧВ, на відміну від РС, зміни головного мозку на МРТ є незворотними та неспецифічними;
- при дослідженні ліквору виявляють підвищення вмісту білка, нейтрофільний/лімфоцитарний плейоцитоз; олігоклональні смуги є позитивними у 50% пацієнтів (зміни у лікворі можуть нормалізуватися після успішної імунотерапії, що не характерно для РС);
- біопсія шкіри (забарвлення для виявлення депозитів комплементу) може бути надзвичайно корисним при СЧВ;
- вважається, що лише титри антинуклеарних антитіл, які перевищують 1:160, є діагностично значущими при СЧВ.

Мітохондріальні енцефалопатії

Мітохондріальні енцефалопатії включають синдром MELAS – мітохондріальну енцефалопатію з лактат-ацидозом й інсультоподібними епізодами та MERRF – міоклонус-епілепсію з розірваними червоними м'язовими волокнами. Ці синдроми характеризуються зовнішньою офтальмоплегією, прогресувальним птозом, слабкістю проксимальних відділів кінцівок, генералізованими тоніко-клонічними нападами.

Діагностика:

- на МРТ головного мозку виявляють мультифокальні ділянки гіперінтенсивного сигналу, обмежені корою великого мозку та мозочка або подібні до таких, що зустрічаються при РС;
- диференційний діагноз допомагає провести дослідження вмісту молочної та піровиноградної кислоти у крові та лікворі з визначенням їхнього співвідношення (лактат/піруват);
- біопсія м'язів.

CADASIL

Церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією (CADASIL) – мікроангіопатія, асоційована з розвитком мігрені, повторними інсультоподібними епізодами, що призводять до прогресувальної субкортикальної деменції. Патологія зумовлена автосомно-домінантною мутацією у 19-й хромосомі (ген Notch 3, локус q12). Вік дебюту симптомів – 30-50 років. Уражається біла та сіра речовина, основним симптомом є головний біль, надалі спостерігається інсультоподібне прогресування симптоматики з дисфункцією базальних гангліїв.

Діагностика: діагноз є остаточним лише за умови виявлення генетичної мутації та сімейного анамнезу.

Хвороба Бехчета

Хвороба Бехчета – хронічне мультисистемне запальне захворювання, що характеризується рецидивними виразками ротової порожнини (абсолютний критерій) та будь-якими двома з наступних ознак: рецидивні виразки на статевих органах, увеїт/виразки на сітківці, виразки на шкірі, вузликова еритема, акнеформні вузлики, псевдофолікуліт, папульозно-пустульозні ураження; позитивний тест на шкірну патергію (реактивність шкіри на укол голки), оцінений через 24-48 год.

Близько 5% пацієнтів страждають на такі ускладнення з боку нервової системи, як тромбоз венозного синусу головного мозку, асептичний менінгоенцефаліт, енцефалопатія, психічні чи прогресувальні когнітивні порушення. Особливо подібними до РС є такі прояви: ретробульбарний неврит, нижня спастична параплегія.

Діагностика:

- МРТ головного мозку дозволяє виявити мультифокальне ураження білої речовини; типовим є ураження вмісту задньої черепної ямки, стовбура головного мозку;
- при дослідженні спинномозкової рідини не виявляють порушень або вони є неспецифічними: підвищення вмісту білка, позитивні олігоклональні смуги.

Атипові форми РС

Хвороба Марбурга характеризується надзвичайно гострим перебігом. Концентричний склероз Бало – варіант РС із більш гострим клінічним перебігом та специфічними змінами на МРТ.

Прогресувальна мультифокальна лейкоенцефалопатія

Прогресувальна мультифокальна лейкоенцефалопатія – набуте демієлінізувальне захворювання ЦНС, яке викликає поліомавірус людини (JC-вірус). За словами доповідачки, інфікування відбувається в дитинстві, антитіла до даного вірусу є у крові 80% дорослих; за наявності імунодефіциту інфекція активується. Клінічна симптоматика включає: слабкість кінцівок, когнітивний дефіцит, мовні порушення, атаксію, судоми, головний біль, а також диплопію, оптичний неврит, мієлопатію.

Діагностика:

- МРТ головного мозку виявляє великі зливні T2W- та FLAIR-гіперінтенсивні, T1W-гіпоінтенсивні вогнища без мас-ефекту в білій речовині тім'яно-потиличної ділянки, які не накопичують контрастну речовину.

Гострий розсіяний енцефаломієліт

Гострий розсіяний енцефаломієліт – гостре інфекційно-алергічне захворювання, при якому спостерігаються запальні вогнища з явищем демієлінізації в головному та спинному мозку. Патологія частіше зустрічається в осіб молодого віку, маніфестує після вірусної інфекції. Клінічні ознаки включають лихоманку, інтоксикацію, менінгеальний синдром, вогнищеві симптоми ураження головного та спинного мозку (парези, атаксія, окорухові порушення, двобічний неврит зорових нервів, бульбарні розлади, корінцевий біль, тазові порушення, судоми).

Діагностика:

- запальні зміни ліквору (лімфоцитарний плеоцитоз – до 100 клітин в 1 мкл; тимчасовий позитивний тест на виявлення олігоклональних смужок);
- МРТ головного мозку дозволяє виявити більш об'ємні, поширені вогнища у білій і сірій речовині; можливе ураження оболонок, корінців та периферичних нервів.

Слід зауважити, що важливим є факт наявності симптомів протягом 4-6 тижнів із подальшим поліпшенням та одужанням.

Оптиконейромієліт Девіка

Оптиконейромієліт Девіка – автоімунна каналопатія, що характеризується демієлінізацією зі значним набряком, утворенням порожнин, некрозу в білій та сірій речовині. Спектр клінічних проявів є надзвичайно різноманітним: ураження зорових нервів, скроневих часток, спинного мозку.

Діагностика: вирішальним для постановки діагнозу є виявлення антитіл до аквапорину-4 (IgG та/або IgM).

Табл. 2. **Біомаркери РС**

Біомаркер	Характеристика
Остеопонтин	Рівень даного матричного білка із плейотропними функціями співвідноситься з рецидивами та активністю захворювання
Ліганд хемокіну 13	В-клітинний хемокін, підвищений вміст якого в цереброспінальній рідині свідчить про гуморальну відповідь; рівень корелює з рецидивами, балом за EDSS і ступенем ураження згідно з результатами МРТ
Матриксна металопротеїназа-9	Ензим, залучений у розпад мієліну, вивільнення прозапальних цитокінів і пошкодження аксонів; високий рівень при рецидивно-ремітивному РС асоціюється з рецидивом та активним захворюванням
Нейрофіламенти L та H	Протеїни, що вивільняються внаслідок пошкодження аксонів; рівень корелює з рецидивами, активністю уражень, атрофією головного та спинного мозку, балом за EDSS, а також відображає ефективність лікування. Кількість підвищується при клінічно ізольованому синдромі та значно – при вторинно-прогресувальному РС
Вільні легкі ланцюги каппа	Коефіцієнт вмісту даних плазматичних протеїнів у ліквoрі корелює з діагнозом РС
Основний протеїн мієліну	Протеїн вивільняється при руйнуванні мієліну; рівень значно зростає при рецидиві. Зниження вмісту корелює зі зменшенням балу за EDSS та Gd+-ураженнями
Гліальний фібрилярний кислий протеїн	Проміжний філаментний протеїн, що вивільняється при астрогліозно-асоційованих розладах; рівень корелює зі ступенем інвалідизації та тяжкістю захворювання; базовий рівень – предиктор довгострокової інвалідності
Фетуїн А	Експресія секретованого глікопротеїну асоційована із РС; підвищені рівні корелюють з активністю захворювання

Примітки: EDSS – розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації; Gd+ – гадоліній-накопичувальні.
Адаптовано за Vogt et al., 2004; Khademi et al., 2011; Comabelia et al., 2014; Avolio et al., 2003; Leppert et al., 1998; Ohta et al., 2002; Brooks et al., 2019.

Саркоїдоз

Саркоїдоз – системне запальне захворювання легень, шкіри, суглобів, інших органів. Часто є причиною базилярного менінгіту з ізольованим ураженням лицевого/зорового нервів, концентричним звуженням полів зору, утворенням інтракраніальних та/або інтраспінальних гранульом. Імовірні клінічні прояви: психічні розлади, епілептичні напади, прогресувальна мієлопатія.

Діагностика:

- результати МРТ-дослідження головного мозку можуть виявити множинні вогнища ураження білої речовини й менінгеальних оболонок, дифузне накопичення контрасту в оболонках та білій речовині;
- МРТ спинного мозку дозволяє виявити компресію гранульомою;
- дослідження крові та ліквору – підвищення рівня ангіотензинперетворювального ферменту;
- комп'ютерна томографія легень, переднього та заднього середостіння з використанням флуоресцентної ангіографії;
- біопсія легень.

Нейробореліоз

Нейробореліоз (хвороба Лайма) спричиняється спірохетами *Borrelia burgdorferi*, які переносяться іксодовими кліщами, та характеризується схильністю до затяжного і хронічного перебігу з переважним ураженням шкіри, опорно-рухового апарату, нервової та серцево-судинної системи. Проявляється мультифокальним ураженням ЦНС, периферичної нервової системи та оболонок. Клінічними ознаками можуть бути енцефаліти, церебелярна атаксія, «хвилеподібне» ураження черепних нервів (двобічне ураження лицевого нерва), спастичні парези, мієлопатія, поперечний мієліт.

Діагностика:

- МРТ: ураження білої речовини у перивентрикулярній ділянці;
- дослідження спинномозкової рідини (лімфоцитарний плеоцитоз, зростання вмісту білка, інтратекальний синтез IgG);
- серологічні дослідження: наявність антитіл в ліквoрі та сироватці (хибнопозитивні результати при ураженні іншими спірохетами), вестерн-блот.

Інші нозології

Серед інших нозологій слід зазначити такі, як сифілітичне ураження ЦНС, вікові дегенеративні зміни головного мозку, хвороба Альцгеймера, мігрень (накопичення контрасту та гіподенсивні вогнища на TW1 свідчать на користь РС), підкіркова атеросклеротична енцефалопатія – хвороба Бінсвангера, метастазування в головний мозок, лейкодистрофії тощо. Враховуючи наявність широкого спектра нозологій, за яких може спостерігатися подібна до РС клінічна та візуалізаційна картина, ефективним може бути застосування олігоклональних смуг, що є результатом продукування В-клітинами IgG (Baker et al., 2018). Показано, що олігоклональні смуги у спинномозковій речовині прогнозують другий напад після клінічно ізольованого синдрому в пацієнтів із МРТ-ознаками «дисемінації у просторі» (Arrambide et al., 2018). У типового хворого із клінічно ізольованим синдромом та «дисемінацією у просторі» наявність оліколональних смуг дозволяє встановити діагноз РС навіть без ознак «дисемінації у часі» (Angelis et al., 2018). Тому у разі непереконливих результатів МРТ дослідження олігоклональних смуг може бути корисним інструментом (Avad, 2010; Mayringer, 2005; Haertle et al., 2014).

Доповідачка підкреслила: надзвичайно важливо розуміти, що наявність імуноглобулінів у спинномозковій рідині свідчить про імунну активність у ЦНС та спостерігається також за (в порядку зниження частоти): нейроборeліозу, поперечного мієліту, оптичного невриту, метаболічних нервових захворювань, енцефаліту, неопластичних патологій, менінгіту, радикуліту; психіатричних, судинних та дегенеративних нервових хвороб. Додатково можливе застосування біомаркерів РС, що представлені в таблиці 2.

Підсумовуючи, професорка наголосила, що для достовірного підтвердження діагнозу РС в арсеналі сучасного невролога має бути інформація про особливості нозологічних одиниць зі схожою клінічною та діагностичною картиною. Слід також використовувати результати допоміжних методів, таких як МРТ та аналіз спинномозкової рідини на вміст збудників інфекції, антитіл до них, а також біомаркерів РС.

Чи рівнозначне зменшення частоти нових рецидивів зниженню ступеня інвалідизації?

За словами Л.І. Соколової, ефективність сучасних препаратів доведено для параметра зниження частоти клінічних рецидивів – появи нових симптомів або посилення прояву наявних (тривалістю ≥24 год) після стабільного періоду тривалістю щонайменше один місяць за умови відсутності іншої причини погіршення клінічного стану пацієнта (інфекційний процес, загострення іншої хронічної патології). Але кінцевою метою терапії в кожному клінічному дослідженні виступає відсутність прогресування, а саме зростання показника клінічної інвалідизації за шкалою EDSS на ≥1,5; 1,0 або 0,5 балів протягом року залежно від вихідного стану (≤1; 1-5 та ≥5 балів відповідно). Загалом клінічна оцінка активності захворювання враховує параметри, що представлені в таблиці 3.

Л.І. Соколова наголосила, що на прогресування захворювання та інвалідизацію впливає гостре й хронічне запалення, а також процес вторинної нейродегенерації з подальшою атрофією ЦНС, що перебігають на кожному етапі патології у власному темпі. Сучасна терапія спрямована на зниження частоти епізодів гострого запалення та відстрочення нейродегенерації, адже відомо, що після досягнення показника 3 бали за EDSS наступне погіршення стану відбувається незворотно в універсальному для всіх пацієнтів темпі. Але слід враховувати, що процес прогресування, незалежний від рецидивів, не піддається корекції та лікуванню наявними методами.

У даному контексті завідувач відділення неврології № 1 Обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечникова (м. Дніпро) **Вадим Іванович Пашковський** представив численні докази на користь таких фактів:

1. Наявність рецидивів при прогресувальному РС пов'язана зі зниженням прогресування інвалідності, що може бути результатом лікування.
2. Хворобомодифікувальна терапія (ХМТ) знижує ймовірність прогресування РС із прогресувальним початком з рецидивом, але не РС із прогресувальним початком без рецидиву.
3. За браку ефекту від лікування у пацієнтів із рецидивно-ремітивним РС спостерігається знижена ймовірність прогресування інвалідності порівняно із хворими на первинно-прогресувальний РС.
4. Чоловіча стать є негативним прогностичним фактором первинно-прогресувального РС.
5. Рецидив як клінічний корелят гострого епізодичного запалення при прогресувальному РС є прогностичним маркером та мішенню лікування.
6. Необхідні наступні дослідження для характеристики ролі гострого епізодичного запалення при первинно-прогресувальному РС.
7. Рецидиви відіграють незалежну та значну роль у погіршенні стану пацієнтів із рецидивно-ремітивним РС, що перебували на ХМТ. Боротьба із загостреннями сприяє зменшенню інвалідності (Koch-Henriksen et al., 2019).

Таким чином, вплив рецидивів на прогресування інвалідизації є беззаперечним.

Завідувач відділення демієлінізуючих захворювань нервової системи Київської міської клінічної лікарні № 4, керівник Київського міського центру розсіяного склерозу **Тетяна Олександрівна Кобись** привернула увагу присутніх до феномена прогресування, що не залежить від релапсної активності (PIRA). Для встановлення наявності PIRA через ≥30 днів після початку останнього релапсу проводиться оцінка за EDSS/T25WT/9HPT та підтверджується відсутність прогресування інвалідизації, пов'язаної з останнім релапсом. Надалі, за умови відсутності релапсів, регулярно виконують аналіз за EDSS/T25WT/9HPT – виявлення погіршення показників на тлі відсутності релапсу свідчить на користь PIRA.

Додатково використовують терміни:

- Composite CDP – комбіноване підтвердження підвищення показника інвалідизації за шкалою EDSS;
- Composite RAW – комбіноване релапс-асоційоване погіршення, що зустрічається через ≤90 днів після зафіксованого релапсу і визначається як підвищення бальної оцінки за EDSS (1,0 або 0,5 балів) та результатів T25FW + 9HPT (≥20%).

Виявлено, що більше половини підтверджених за EDSS погіршень не пов'язані з релапсами у популяції пацієнтів із рецидивно-ремітивним РС (Kappos et al., 2018). У 62% осіб із клінічно ізольованим синдромом та рецидивно-ремітивним РС зареєстроване підтверджене прогресування інвалідизації незалежно від релапсів. PIRA протягом шести років мають 15% таких хворих. Ризик розвитку PIRA зростає залежно від віку. Крім того, виявлено, що випадки погіршення показників інвалідизації переважно не залежать від загострень (Lorsheider et al., 2019).

На тлі використання засобів ХМТ зустрічаються як релапс-незалежні, так і релапс-асоційовані події. Більшу частку зазвичай становить PIRA. На жаль, вплив засобів високоефективної терапії на RAW у два рази перевищує вплив на PIRA (Lorsheider et al., 2019). На тлі лікування натализумабом PIRA спричиняє 24% підтвердженого прогресування інвалідизації, фінголімодом – 53,3% (von Wy et al., 2019).

Таким чином, прогресування інвалідизації при РС може бути як пов'язане, так і не пов'язане з релапсною активністю. Більше половини випадків підтвердженого погіршення показників інвалідизації у пацієнтів із первинно-прогресувальним РС не корелює з релапсами. Зменшення кількості релапсів не є еквівалентом зниження ступеня інвалідизації.

Підготувала ***Маргарита Марчук***

Табл. 3. **Оцінка активності РС**

Параметри оцінювання	Не збільшується бал за EDSS	Немає клінічно підтвердженого рецидиву	Немає підтвердження погіршення на ≥20% результатів T25FW	Немає підтвердження погіршення на ≥20% результатів 9HPT	Немає нових або збільшених у розмірі вогнищ у режимі T2 або Gd+-вогнищ у режимі T1 при МРТ
NEDA-3* – відсутність ознак активності захворювання	+	+			+
NEP – відсутність ознак прогресування	+		+	+	
NEPAD – відсутність ознак активності та прогресування захворювання	+	+	+	+	+

*Примітки: EDSS – розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації; T25FW – тест самостійної ходьби на відстань 25 футів (762 см); 9HPT – тест установки дев'яти кілочків у лунки (тест для діагностування РС); Gd+ – гадоліній-накопичувальні. * Наразі існує 6 рівнів NEDA, що враховують не лише зазначені показники, а додатково: відсутність атрофії мозку (NEDA-4), когнітивних порушень (NEDA-5), нейрофіламентів у спинномозковій рідині (NEDA-6) (Giovannoni et al., 2015).*
Адаптовано за Havrdova et al., 2017.

МІЛДРОНАТ®

Meldonium

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

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу*

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!

* Інструкції для медичного застосування Мілдронат®.

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

www.mildronat.ua

Представництво «АС «Гріндекс» в Україні:

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

Телефон: +38 (044) 498-42-32

E-mail: info@grindeks.ua

Grindex

Здоров'я. Традиції. Якість

©Grindeks, 2020

М.М. Орос, д. мед. н., професор, Ужгородський національний університет

Астенія – супутниця нервових розладів у коморбідних пацієнтів

Актуальність вивчення проблеми астенічних розладів визначається передусім їхньою значною поширеністю. Астенічні порушення зазвичай зустрічаються при більшості соматичних і психосоматичних захворювань. Удосконалення методів терапії астенічних розладів дозволить підвищити комплаєнтність лікування та якість життя пацієнтів, а також скоротити терміни реабілітації.

М.М. Орос

Астенія як неспецифічний синдром

У світовій літературі астенію визначають як синдром хронічної втоми, що являє собою самостійне захворювання. Його відмінною рисою є виснажлива слабкість, виражена настільки, що обмежує здатність людини виконувати звичайні щоденні дії (Twisk, 2015; Castro Marrero et al., 2017; Vink, 2019).

Астенічний синдром (АС) – стан, що характеризується виразною фізичною та психічною стомлюваністю, дратівливістю, лабільністю настрою, головним та м'язовим болем, сповільненістю мислення, порушенням сну. Загалом астенія є неспецифічним синдромом, який можна спостерігати не тільки при багатьох неврологічних та психічних розладах, але й у соматичних пацієнтів у період погіршення перебігу основного захворювання та після оперативного втручання. Багато хвороб починаються із так званої псевдоневрастенічної стадії, що проявляється переважно астенічними розладами. При цьому АС завжди виникає тільки у клінічній видозміні, й за розвитку патології з'являється не просто астенія, а невротична, органічна, шизофренічна тощо (Смулевич та співавт., 2019).

Епідеміологія

За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2020 р. астенічні розлади за частотою мають посісти друге місце, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. Як правило, наявність астенії не залежить від віку, а її поширеність у загальній популяції коливається від 7 до 45% залежно від методів оцінювання (Путиліна, 2015).

АС є одним із найчастіших у клініці неврозів, його виявляють у 30-35% хворих. Як симптом астенія спостерігається при багатьох неврологічних захворюваннях. Більшість пацієнтів із цереброваскулярною патологією, особливо після гострих порушень мозкового кровообігу, страждають на астенію (від 16 до 72%). Значимість постінсультної астенії недооцінюється, хоча вона є незалежним чинником ризику смертності після інсульту, а також інвалідизації (Орос та співавт., 2016).

У групі хворих на розсіяний склероз астенія діагностується практично у 96% випадків. При цьому в 88% хворих вона становить значну або основну проблему (Krupp, 2006).

На астенію страждають понад 90% пацієнтів, що перенесли поліомієліт. Від 33 до 81% осіб із хворобою Паркінсона пред'являють скарги, що відповідають астенії (Friedman et al., 2007; Kluger et al., 2013).

Етіологія

Розвиток втоми є мультифакторним, що зумовлено низкою причин, як-от неврологічний та фізичний дефіцит, коморбідність, біль, порушення сну й когнітивної сфери, депресія, тривога, демографічні чинники, куріння. Зокрема, втома виникає у 53% пацієнтів із хронічним болем і 61% – ноцицептивним.

АС також може бути побічним ефектом терапії. Зокрема, вона нерідко асоціюється із застосуванням таких лікарських засобів, як β-адреноблокатори, гіполіпідемічні препарати, антидепресанти, β-інтерферон, транквілізатори.

Патогенез АС

Енергетична недостатність (гіпоергоз) є наслідком будь-якого патологічного процесу, коли виникає поліорганна недостатність, пов'язана із виснаженням енергетичних ресурсів клітини та межовою формою клітинної гіпоксії. Отже, гіпоергоз розвивається внаслідок невідповідності між потребою організму (органа-мішені) в енергії та тією обмеженою кількістю АТФ, що може на даний час використовуватися для підтримки структурної цілісності та функціональної активності тканини або органа.

Дефіцит енергії, а точніше АТФ, що лежить в основі як гострої, так і хронічної гіпоксії, призводить до якісно однотипних метаболічних та структурних зсувів у різних органах і системах. При цьому в умовах нестачі кисню зростає роль процесів анаеробного гліколізу як основного шляху енергозабезпечення клітини. Кінцевим продуктом є молочна кислота або лактат, збільшення вмісту якого відображає ступінь ішемії тканин та при прогресуванні призводить до метаболічного ацидозу. Своєю чергою це сприяє подальшому зниженню засвоєння кисню тканинами та формуванню «порочного кола» – біохімічної основи АС (Путиліна, 2013).

Не менш важливою у наведених процесах є роль нейромедіаторних порушень. Зокрема, неабияке значення у розвитку когнітивних зрушень має ослаблення холінергічних процесів. Порушення балансу нейромедіаторних систем у межах ренін-ангіотензинової системи і, передусім, ослаблення активувального впливу на вищі кіркові центри призводять до розвитку відповідного астенічного симптомокомплексу. Він пов'язаний із порушенням центральної регуляції енергозабезпечення нейронів різних структур мозку, зокрема тих, що формують ренін-ангіотензинову систему (Бурчинський, 2014).

Клінічна картина

Астенія проявляється підвищеною стомлюваністю, нестійким, зазвичай зниженим настроєм (підвищена збудливість може змінюватися слізливістю / каяттям). Характерні гіперестезія (непереносимість яскравого світла, гучних звуків, різких запахів), головний біль, розлади сну, вегетативні порушення. Відзначається зміна психічного стану залежно від атмосферного тиску. При цьому визначальними є скарги на підвищену стомлюваність, слабкість, виснаження після мінімальних зусиль у поєднанні принаймні з двома такими симптомами: м'язовий біль, запаморочення, головний біль напруги, порушення сну, неспроможність розслабитися, дратівливість, диспепсія.

Як відомо, АС є супутником багатьох як соматичних, так і неврологічних патологій. Зокрема, на особливу увагу заслуговує розвиток астенії в осіб із порушенням мозкового кровообігу.

У частини пацієнтів перенесений інсульт супроводжується появою постінсультної патологічної втоми (ПІПВ). Це «невидимий дефект», за наявності якого вимоги хворого можуть значно перевищувати його функціональну здатність і, як наслідок, викликати нерозуміння з боку оточення, появу відчуття провини, зниженої самооцінки, тривожно-депресивних розладів. Вочевидь, ПІПВ значно обмежує професійну активність, є предиктором формування інвалідизувальних функціональних станів і повсякденної залежності від сторонньої допомоги та загалом негативно впливає на якість життя.

Істинна ПІПВ є безпосереднім наслідком інсульту, тоді як вторинна може бути соматогенно зумовленою, психогенною або медикаментозно індукованою. Одним із найсуттєвіших факторів ризику є втома у доінсультному періоді. Іншими чинниками ризику та хронізації ПІПВ є біль як джерело хронічного стресу, що виснажує нервову діяльність, а також низький рівень фізичної активності (Дельва та співавт., 2016).

Діагностика

Для оцінки ступеня виразності астенії використовують досить широкий набір діагностичних інструментів. Найчастіше застосовують шкалу оцінки тяжкості астенії / виразності втоми (FSS), візуальну аналогову шкалу астенії (VAS-A) та модифіковану шкалу впливу астенії (MFSI).

Зокрема, при використанні VAS-A пацієнт має позначити на відрізку довжиною 100 мм ступінь відчуття втоми. Вимірявши положення цієї мітки, інтенсивність втоми позначають цілим числом. Однак застосування шкали є обмеженим через значні коливання показників, зумовлені імпульсивністю відповіді та браком оцінки якісних аспектів втоми.

MFSI складається із 21 запитання, кожне з яких оцінюється від 0 до 4 балів (5 варіантів); відповідно, розмах шкали становить від 0 до 84 балів. Інструмент містить три групи запитань, що оцінюють вплив втоми на фізичну, розумову та соціальну активність пацієнта. Результат від 0 до 12 балів вказує на мінімальну стомлюваність, 13-36 – помірну, 37-84 – виразну втому.

FSS включає аналіз дев'ятьох параметрів, що характеризують вплив втоми на життєву активність пацієнта. Кожен із них оцінюють від 1 до 7 балів, а розмах шкали розраховують як середнє арифметичне, що також становитиме від 1 до 7 балів. Результат 0-4 бали відповідає легкому ступеню виразності проявів втоми, 4,1-4,9 – середньому, 5 та більше – тяжкому. Перевагами цієї шкали є простота використання та достовірність отриманих результатів. Вона є корисною для визначення окремих складових симптому втоми, однак має низьку чутливість щодо їхніх змін, пов'язаних із лікуванням.

Лікування пацієнтів з астенією

Дотепер не доведено ефективності специфічної фармакологічної корекції АС та ПІПВ із точки зору доказової медицини (рівень доказовості В) (Дельва та співавт., 2016; Castro Marrero et al., 2017; Cortes Rivera et al., 2019). Отже, слід проводити скринінг пацієнтів із ПІПВ на наявність супутньої патології, коморбідних станів та приймання медикаментів, що асоціюються із розвитком та/або посиленням втоми (ознак депресії, порушень сну чи факторів, що знижують його якість, інших поширених постінсультних станів тощо). Також важливу роль у лікуванні астенії мають психотерапевтичні методи, зокрема раціональна психотерапія та аутогенне тренування.

З огляду на те, що провідною ланкою патогенезу астенії є порушення енергетичного обміну, представляється обґрунтованим включення у комплексну терапію цієї категорії пацієнтів препаратів, які позитивно впливають на мітохондріальний обмін. Одним із таких препаратів є мельдоній (Мілдронат®; АС «Гріндекс», Латвія).

Мельдоній створює баланс доставки і споживання кисню клітинами організму, активізує аеробний гліколіз і значною мірою здатний підвищувати захисні й регенераційні функції організму, активувати тканинний імунітет.

Спектр дії препарату включає:

- активацію мітохондріального аеробного окислення глюкози і запобігання накопиченню недоокислених жирних кислот;
- активацію накопичення гамма-бутиробетаїну, здатного стимулювати рецептори до ацетилхоліну;
- активацію синтезу NO, що забезпечує вазопротекторний і антиоксидантний ефекти;
- гальмування глутаматного каскаду та пов'язане з цим запобігання розвитку апоптозу;
- участь у синтезі серотоніну, що сприятливо впливає на емоційну сферу.

За рахунок цих унікальних механізмів забезпечується хороший клінічний ефект мельдонію у пацієнтів різного віку з астенією, оскільки очікуваний позитивний результат лікування реалізується за рахунок поєднання енергокоригуючого та ноотропного механізмів дії, що стимулює енергообмін як у клітинах головного мозку, так і у клітинах інших органів та систем (Стрюк та співавт., 2020). Мілдронат® застосовують у дозі 500-1000 мг/добу протягом шістьох тижнів, повторюючи курс 2-3 рази на рік.

Профілактика

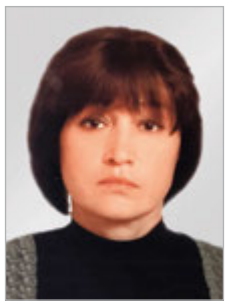
Запобіганню астенії сприяє активний спосіб життя: правильний режим дня, фізичні вправи (при цьому слід уникати вправ із надмірним напруженням), свіже повітря, здорове харчування (уникання вживання кофеїну, алкоголю та надмірного захоплення дієтами), міцний сон. У разі постійної втоми або втрати енергії, а також слабкості м'язів необхідна своєчасна лікарська допомога.

Хвороба Паркінсона та поведінкові розлади при деменції

Наприкінці листопада 2019 р. у Києві відбувся грандіозний II Регіональний конгрес «Controversies in neurology» («Дебати в неврології»), акредитований Європейською радою з акредитації безперервної медичної освіти (EACCME). Представляємо до вашої уваги огляд виступів, що лунали на цьому форумі. Доповіді відображають сучасні погляди на контраверсійні питання сфери екстрапірамідних проявів та деменції у світі.

Чи є потреба додавати іМАО-Б пацієнтам із хворобою Паркінсона?

Відомо, що, на відміну від препаратів леводопи та агоністів дофамінових рецепторів (АДР), інгібітори моноаміноксидази типу Б (МАО-Б) є менш ефективними. З іншого боку, вони сприяють поліпшенню клінічної картини при виснаженні дози леводопи, скороченню періоду «вимкнення» та збільшенню періоду «увімкнення». Проте в деяких випадках ці препарати можуть викликати дискінезію, ортостатичну гіпотензію. Тож зазначене вище запитання є контраверсійним, тому в межах заходу були представлені дві протилежні точки зору.



Провідний науковий співробітник відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків), лікар-невропатолог, д. мед. н. **Ірина В'ячеславівна Богданова** акцентувала увагу на ролі МАО в організмі людини. Так, у разі дефіциту даного ферменту розвивається синдром Бруннера – порушення, що характеризується імпульсивною агресивністю та легкою олігофренією. Саме тому збалансована утилізація дофаміну є важливою складовою функціонування нервової системи. Однак за клінічно вираженого дефіциту дофаміну при хворобі Паркінсона (ХП) виникає потреба у гальмуванні такої утилізації. У цьому контексті були згадані іМАО-Б, що дозволяють посилити ефект леводопи при лікуванні ХП, а також зменшити утворення токсичних похідних амінів (Glover et al., 1993).

Найвідомішим представником групи іМАО-Б є селегілін, що призначають при ХП або симптоматичному паркінсонізмі як монотерапію на початкових стадіях чи в комбінації з препаратами леводопи при виникненні флуктуацій. У дослідженні DATATOP не вдалося підтвердити нейропротекторну дію селегіліну, додатковий симптоматичний ефект при моторних флуктуаціях виявився незначним. У зв'язку з появою дієвіших лікарських засобів, як-от АДР, інгібітори катехоламін-О-метилтрансферази (КОМТ), селегілін нечасто застосовують у клінічній практиці (Koller et al., 2007; Stocchi, 2006).

Важливим аргументом на користь обмеженого застосування селегіліну є ризик розвитку серотонінового синдрому (особливо при супутньому використанні інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та/або норадреналіну, трициклічних антидепресантів, агоністів серотоніну – суматриптану, золмітриптану та ін.), а також гіпотензивних реакцій (при одночасному прийманні іМАО-А або неселективних інгібіторів МАО). Доповідачка навела дані, згідно з якими застосування комбінації леводопи та іМАО-Б у пацієнтів із початковою стадією ХП призводило до підвищення рівня смертності порівняно з монотерапією леводопою (28 та 18% відповідно, p=0,005). Така комбінація також сприяла розвитку помірної та тяжкої дискінезії з частотою 40 і 25% відповідно (p=0,04) (Lees, 1995).

Представником нового покоління із групи іМАО-Б є разагілін, ефективність якого у плані зменшення виразності основних симптомів паркінсонізму різної тяжкості при ХП було продемонстровано у дослідженнях TEMPO, PRESTO, LARGO. У клінічному випробуванні ADAGIO додатково виявлено нейропротекторний ефект і безпеку раннього та відтермінованого на шість місяців застосування разагіліну в дозі 1 мг/добу при ХП (Левін, 2010). Лекторка зазначила, що, завдяки зафіксованому хворобомодифікувальному впливу раннього призначення разагіліну, автори дослідження ADAGIO підкреслили виняткову актуальність ранньої діагностики ХП. Бажано проводити її на премоторній та преклінічній стадіях. Так, було показано кращий стан моторної функції протягом наступних шістьох років у пацієнтів, які розпочали приймання разагіліну на шість місяців раніше, що свідчило про безсумнівний вплив препарату на фундаментальні механізми патогенезу ХП. У додатковому аналізі в межах ADAGIO також виявлено, що застосування разагіліну сприяло сповільненню прогресування проявів втоми протягом дев'ятьох місяців лікування (Stocchi, 2014).

Лікар-невропатолог Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології (м. Ужгород) **Катерина Олегівна Карпінська** виклала у своїй доповіді неоднозначні аргументи щодо ефективності препаратів для терапії ХП. Вона навела низку свідчень не на користь застосування селегіліну, приймання якого може супроводжуватися (Churchyard et al., 1997):

- ризиком виникнення тиранінового синдрому, коли на тлі вживання сирів в організмі накопичується надлишок тираміну, механізм дії якого подібний до такого амфетамінових психостимуляторів; при підвищенні терапевтичної дози селегіліну утворюється більша кількість амфетаміну й метамфетаміну, що призводить до периферичного інгібування МАО-А серцево-судинної системи, вивільнення катехоламінів і, як наслідок, гіпертензивного кризу;
- ризиком розвитку серотонінового синдрому: на тлі супутнього приймання серотонінергічних препаратів може виникнути потенційно фатальний стан з галюцинаціями, лихоманкою, тахікардією, гастроінтестинальними симптомами;
- підвищенням показника летальності, пов'язаної з гострими серцево-судинними захворюваннями у пацієнтів, які отримують селегілін та леводопу.

Разагілін, на відміну від селегіліну, не метаболізується до амфетаміноподібних речовин і характеризується у десять разів вищою селективністю інгібування МАО-Б. Однак у дослідженні PRESTO виявлено, що разагілін суттєво подовжував період «вимкнення» із драматичними дискінезіями.

Сафінамід – некласичний іМАО-Б короткої дії, який не блокує рецептори N-метил-D-аспартату на відміну від амантадину. Сафінамід активує Na^+ та Ca^{2+}-канали, що сприяє зменшенню аномально високого вивільнення глутамату. У дослідженні SETTLE ефективність сафінаміду було підтверджено в аспекті зменшення періоду «вимкнення», збільшення періоду «увімкнення» та поліпшення бальної оцінки за уніфікованою рейтинговою шкалою оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS). Загалом результати трьох ключових подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань Study 016, Study 018 та SETTLE показали, що сафінамід у дозі 100 мг/добу сприяв скороченню моторних коливань та дискінезії у пацієнтів, які отримували леводопу (як монотерапію або в комбінації з іншими супутніми антипаркінсонічними препаратами). Крім того, за терапії сафінамідом зменшувалися прояви брадикінезії, ригідності та тремору, поліпшувалася хода. На додачу, сафінамід значно впливав на невропатичний біль. Ці результати можуть бути пояснені подвійним механізмом дії, який модулює змінену дофамінергічну та глутаматергічну нейротрансмісію.

Доповідачка наголосила також на необхідності виключення супутнього приймання декстрометорфану, опіоїдів, антидепресантів. Найчастішими побічними реакціями при застосуванні сафінаміду є дискінезія, падіння, нудота та безсоння. Результати дослідження MOTION підтвердили ефективність сафінаміду (при одночасному використанні з АДР) у пацієнтів із ранніми стадіями ХП.

Метааналіз C.D. Binde et al. (2018) дозволив оцінити ефект від застосування відомих іМАО-Б в осіб із ХП як монотерапії або в комбінації з леводопою/АДР. Було виявлено, що всі включені іМАО-Б були ефективними порівняно із плацебо як монотерапія та при застосуванні разом із леводопою. У разі поєднання з леводопою селегілін був найдієвішим, а разагілін – другим за ефективністю.

Підсумовуючи, К.О. Карпінська акцентувала увагу на тому, що при виборі тактики боротьби з дискінезіями та моторними флуктуаціями нині на перший план виходять більш ефективні та довготривалі методи корекції: підшкірне/сублінгвальне введення апоморфіну, застосування комбінації карбідопи/леводопи, а також препарату карбідопи та леводопи (дуопа) у формі гелю для дуоденальної інфузії.

Німецький підхід до застосування іМАО-Б

Декан медичного факультету, голова кафедри неврології Дрезденського університету, президент Німецького неврологічного товариства, науковий співробітник Королівського медичного коледжу Великої Британії та Американської академії неврології, доктор медицини, професор **Хайнц Райхманн (Heinz Reichmann)** доповнив сателітний симпозіум фактами із власного досвіду та принципами універсальної тактики лікування пацієнтів у Німеччині. Так, селегілін ефективний у монотерапії та в комбінації з леводопою, але, на відміну від разагіліну, призводить до виникнення синдрому втоми та сонливості, а також побічних ефектів, пов'язаних з амфетаміноподібним ефектом (Olanow et al., 1992; Abu-Baya et al., 2002).

Разагілін – єдиний затверджений лікарський засіб для монотерапії ХП у Німеччині, що характеризується високою ефективністю без явних побічних проявів. У протоколах терапії багатьох країн рекомендації щодо застосування препарату відповідають рівню доказовості А (таблиця).

До того ж разагілін у дозі 1 мг/добу може чинити хворобомодифікувальний вплив, але даний факт наразі досліджується більш детально (Parkinson study group, 2005). Професор Х. Райхманн акцентував увагу на тому, що наслідки застосування разагіліну залежать від генетичних особливостей. Нині неможливо масово враховувати цей параметр індивідуальної чутливості, але слід брати його до уваги при формуванні висновків про ефективність разагіліну на підставі суперечливих клінічних результатів використання іМАО-Б. У даному контексті доповідач підкреслив, що в пацієнтів, які приймають разагілін, посилення дискінезії відсутнє. Основний беззаперечний результат застосування препарату є протилежним – це зменшення проявів дискінезії. Додатковим позитивним ефектом є послаблення проявів брадикінезії, тремору, ранкової акінезії та скорочення періоду «вимкнення» (Reichmann et al., 2013; Chapuis et al., 2012).

Своєю чергою сафінамід – препарат третього покоління іМАО-Б, що характеризується подвійним ефектом, а саме інгібуванням МАО-Б та антиглутаматергічним впливом. Він займає нішу препарату для успішної корекції дискінезій на тлі приймання леводопи й допомоги пацієнтові з немоторними проявами: невропатичним болем, тривогою, депресією, безсонням та зниженням якості життя (Bianchi et al., 2019).

Таблиця. **Міжнародні рекомендації щодо застосування разагіліну**

Розробник настанов	Рекомендація
Міжнародне товариство хвороби Паркінсона та рухових розладів (IPMDS)[1]	Ефективний як симптоматичний допоміжний засіб, терапія моторних флуктуацій
Американська академія неврології (AAN)[2]	Зменшення періоду «вимкнення» у пацієнтів із моторними флуктуаціями: • рівень А: разагілін та ентакапон • рівень В: перголід, праміпексол, ропінірол, топірамат • рівень С: селегілін
Національний інститут охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE)[3]	Перша лінія терапії при пізніх стадіях ХП (загальна рекомендація для іМАО-Б)
Європейська федерація неврологічних товариств (EFNS)[4]	Разагілін може бути доданий для контролю симптомів при моторних ускладненнях (періоди «увімкнення» та «вимкнення»)
Європейська федерація неврологічних товариств (EFNS)[5]	Рівень А: разагілін та ентакапон мають бути призначені для зменшення тривалості періоду «вимкнення»

Примітки: [1] Fox et al., 2011; [2] Pahwa et al., 2006; [3] NICE, 2006; [4] Oertel et al., 2011; [5] Ferreira et al., 2013.

Чи слід призначати леводопу як препарат ініціальної терапії при ХП?

Завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, к. мед. н., доцент **Геннадій Сергійович Московко** представив доповідь, присвячену золотому стандарту лікування ХП – леводопі, одному з варіантів початкової терапії ХП та єдиному оптимальному на розгорнутій стадії хвороби. Лектор навів дані, згідно з якими можливі опції стартової терапії ХП включають призначення (Warren, 2015; Olanow et al., 2004):

- леводопи;
- прямих АДР (ерготамінових/неерготамінових, праміпексолу, ропініролу, ротиготину, апоморфіну);
- іМАО-Б (разагіліну, селегіліну, сафінаміду);
- амантадину;
- блокаторів ацетилхолінових рецепторів (тригексифенідилу).

Тож виникає потреба у визначенні профілю ефективності та безпеки леводопи на початковому етапі ХП. Спершу, на думку Г.С. Московка, слід розглянути шлях метаболізму леводопи в організмі. Він включає декарбоксилювання у дофамін, який окиснюється з утворенням пероксиду водню, що надалі нейтралізується глутатіоном з утворенням неактивних речовин. За браку достатньої кількості глутатіону пероксид водню вступає у реакцію із двовалентним залізом, перетворюючи його на тривалентне (реакція Фентона), яке, своєю чергою, є токсичним для клітин (Spencer et al., 1998; Dexter et al., 1994). У чорній субстанції пацієнтів із ХП виявляють різке зниження вмісту глутатіону з відповідним зростанням кількості пероксиду водню та токсичного тривалентного заліза й розвитком закономірної нейродегенерації.

Таким чином, стають зрозумілими результати дослідження *in vitro,* за якими додавання великої дози леводопи до культури клітин викликало некроз та апоптоз (Basma et al., 1995; Ziv et al., 1997). Натомість застосування малої кількості сприяло нейропротекторному ефекту й виділенню антиоксиданту глутатіону (Mytilineou et al., 1993; Han et al., 1996). Цікавим є той факт, що додавання антиоксиданту блокувало як цитотоксичний, так і нейропротекторний ефекти (Mytilineou et al., 1993).

Однак дослідження *in vivo* на лабораторних тваринах (як здорових, так і з індукованим паркінсонізмом) не показало токсичного впливу леводопи на клітини чорної субстанції (Murer et al., 1998; Datla et al., 2001). За словами спікера, це можна пояснити тим, що в центральну нервову систему надходить 12-15% леводопи, прийнятої пероральним шляхом, а тому доза є невеликою та нетоксичною. Проте навіть після зниження вмісту глутаміну (за рахунок введення бутіоніну сульфоксиміну) не було виявлено цитотоксичної дії леводопи на клітини чорної субстанції (Mytilineou et al., 2003).

Щодо клінічних випробувань, результати не продемонстрували відмінностей за кінцевими точками для пацієнтів із ХП, які почали отримувати леводопу на ранній або пізній стадії захворювання (Diamond et al., 1990). У дослідженні PD-MED через три роки спостереження не було виявлено різниці між ефектами леводопи, АДР та іМАО-Б, оцінених за 39-пунктовим опитувальником щодо імпульсивно-компульсивних розладів при ХП (PDQ-39) (Gray et al., 2014). Проте у випробуванні ELLDOPA, присвяченому аналізу впливу раннього та відстроченого призначення леводопи, були отримані неоднозначні результати однофотонної емісійної томографії. У пацієнтів, які приймали леводопу, відзначався значний ступінь зниження поглинання радіоактивного аналога дофаміну пресинаптичними нігростріарними закінченнями, що може розцінюватися як результат скорочення їхньої кількості, а отже, нейротоксичного ефекту леводопи. Проте зміна показників поглинання аналога дофаміну, ймовірно, зумовлена не нейротоксичною, а фармакологічною дією леводопи на дофамінові транспортери (білки, які контролюють пресинаптичне захоплення дофаміну) (Fahn et al., 2004).

Доповідач навів дані щодо порівняння груп пацієнтів, які отримували терапію леводопою або АДР:

1. Через 3-5 років спостереження у групі леводопи спостерігалася вища частота рухових коливань та дискінезій, більш рання їхня поява, але краща ефективність терапії, а при використанні АДР – менше рухових ускладнень, пізніше виникнення, однак нижча дієвість лікування.

2. Через більш ніж п'ять років спостереження частота рухових коливань та дискінезій зрівнялася, а ефективність терапії була вищою у групі приймання леводопи (Zhang et al., 2016).

Насамкінець доповіді Г.С. Московко зазначив, що питання стосовно призначення леводопи дійсно є контраверсійним і потребує прицільного розгляду.

Чому леводопу може бути призначено як препарат першої лінії?

Професор **Хайнц Райхманн** нагадав присутнім, що згідно з сучасним підходом препарати леводопи призначають при помірній та тяжкій інвалідизації внаслідок ХП, пацієнтам віком від 70-75 років або за наявності серйозної коморбідності, включно з виразним когнітивним дефіцитом. За помірного/значного рухового дефіциту та без проявів когнітивної недостатності слід віддати перевагу АДР, а за легкого моторного дефіциту без порушення когнітивних функцій – АДР або іМАО-Б (Schapira, 2007).

Однак безпека такої стратегії, особливо в осіб молодого віку, ставиться під сумнів, оскільки, за даними D. Weintraub et al. (2010), АДР підвищують ризик розвитку розладів імпульсного контролю (РІК), як-то схильність до азартних ігор, компульсивних купівель, розлади харчової поведінки, компульсивна сексуальна поведінка. Втім, слід враховувати, що кожний представник даного класу препаратів характеризується індивідуальними характеристиками. Так, показано, що терапія ротиготином супроводжується меншою вірогідністю появи РІК (Rizos et al., 2014). За даними D. Weintraub et al. (2010), приймання амантадину також асоціювалося з розвитком РІК.

З іншого боку, використання леводопи у 55% пацієнтів призводить до виникнення таких побічних явищ, як період «вимкнення», а у 23% спричиняє дискінезію (Lieberman et al., 2004). Ризик розвитку цих небажаних реакцій зменшується за призначення комбінації леводопи/карбідопи (Dhall et al., 2016). Професор Х. Райхманн також зазначив, що підбір оптимальної дози леводопи з урахуванням маси тіла хворого (4 мг/кг для чоловіків та 5 мг/кг для жінок), при розв'язанні питання щодо потреби у паралельному призначенні АДР, а також за потенційного використання помпи з підшкірним введенням леводопи/карбідопи (при ХП на пізній стадії) дозволяє уникнути несприятливих ефектів та успішно використовувати леводопу на ранніх термінах ХП, особливо у пацієнтів, що потребують повної компенсації рухових обмежень хвороби (піаністів, нейрохірургів тощо).

Чому не слід призначати леводопу як препарат першої лінії?

Директорка Центру рухових розладів лікарні імені Св. Анни Університету Масарика (Брно, Чехія) **Ірена Ректорова (Irena Rektorova)** акцентувала увагу на ризику розвитку дискінезій у разі приймання леводопи в дозі понад 400 мг/добу. Запобігти появі пов'язаних із леводопою ускладнень можливо, якщо віддати перевагу АДР, які характеризуються дещо меншою ефективністю, але є зручними у використанні (1 раз на добу в таблетованій формі; є також форми для підшкірного введення) та дієві у плані корекції нерухових проявів ХП (Goetz et al., 2002; Horstink et al., 2006).

Достовірно встановлено, що монотерапія АДР на 87% знижує ризик розвитку дискінезії порівняно з леводопою ($p<0,001$). Імовірність виникнення дискінезії не залежить від дози АДР, тривалості захворювання та курсу лікування. Саме тому доцільно використовувати монотерапію АДР на ранній стадії ХП у дозах, які забезпечують ефективність та відстрочують потребу в леводопі (Chondrogiorgi et al., 2014).

Відомо, що АДР можуть збільшувати ризик виникнення РІК (Voon et al., 2007; Weintraub et al., 2010; Rektorova, 2019). Спираючись на дані D. Weintraub et al. (2010), при виборі між леводопою та АДР слід враховувати такі фактори ризику розвитку РІК, як:

- молодий вік;
- чоловіча стать;
- ранній початок ХП;
- особистий або сімейний анамнез зловживання алкоголем (гемблінг, куріння);
- імпульсивність у характері;
- брак досвіду подружнього життя;
- генетична схильність.

На думку доповідачки, стосовно галюцинацій, які можуть бути спровоковані застосуванням АДР, не слід ігнорувати факт, що даний симптом може бути не лише побічним явищем терапії, але й типовим для захворювання проявом навіть на премоторній стадії (Pagonabarraga et al., 2015). Додатково було зазначено, що результати останніх досліджень свідчать про провідну роль у виникненні галюцинацій при ХП не дофаміну, а серотоніну (Ballanger, 2010). Такий погляд підтверджується успішним використанням новітнього препарату пімавансерину, що діє як зворотний агоніст і антагоніст рецепторів серотоніну 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C} та ліцензований для лікування психозу й галюцинацій при ХП у США.

Загалом АДР можуть бути корисними за наявності депресії, апатії, безсоння, мікрогалюцинацій, порушень автономної регуляції, гіпоосмії, когнітивних порушень.

І. Ректорова підсумувала, що вибір лікувальної тактики має бути обґрунтованим з огляду на анамнез, симптоми та потенційний індивідуальний ризик у кожному клінічному випадку.

Чи може камптокормія бути проявом дистонії внаслідок застосування АДР?

Професор Х. Райхманн зазначив, що камптокормія (стійке збереження неприродної позиції тулуба) може бути проявом дистонії, побічним явищем приймання АДР, а також деяких міопатій (наприклад, лице-лопаткової форми прогресуючих м'язових дистрофій). За кожного виявлення даного симптому слід детально розглянути клінічний випадок для остаточного встановлення причини.

Камптокормія як поліетіологічний симптом

Завідувач відділення неврології № 1 Обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечникова (м. Дніпро) **Вадим Іванович Пашковський** перелічив нозології, за яких може спостерігатися феномен камптокормії. Це мультисистемна атрофія, ХП, м'язова дистонія, хвороба Альцгеймера (ХА), есенціальний тремор, синдром Туретта, вторинні міопатії (гіотиреоз, дерматоміозит, міозит), хронічна запальна демієлінізувальна поліневропатія, розсіяний склероз, травми, новоутворення; зустрічається також медикаментозно-індукована камптокормія (при терапії оланзапіном, донепезилом, вальпроатами, стероїдами, АДР).

Феномен камптокормії в осіб із ХП розвивається за певних умов, як-то похилий вік, чоловіча стать, раннє приєднання аксіальних симптомів (порушення мови, ковтання, постуральна нестійкість). Уперше медикаментозно-індукований феномен виявили у пацієнта, який приймав праміпексол; після скасування препарату він регресував. Подібний випадок описаний у хворого, що лікувався ропініролом.

Професорка кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. **Тетяна Миколаївна Слободін** додала до переліку можливих причин камптокормії бічний аміотрофічний склероз, деменцію з тільцями Леві, дистонію та міастенію. Особливу увагу доповідачка приділила мультистемній атрофії, за якої дофамінергічні препарати можуть бути пусковим фактором (а не причиною) для прояву камптокормії як поширеного симптому даної патології. Т.М. Слободін порекомендувала також не забувати про «паркінсонізм-дистонію».

Додаткову інформацію про походження камптокормії можна отримати в результаті аналізу ефективних стратегій терапії за наявності симптому. Серед них глибинна мозкова стимуляція, спрямована на *globus pallidus interna* (підтверджує зв'язок камптокормії з дистонією), застосування леводопи (якщо камптокормія є проявом періоду «вимкнення» або хвороби Сегави), ботулінічного токсину (ефект виражений при сегментарній дистонії), холінолітиків, скасування АДР.

Фармакологічна корекція поведінкових розладів при деменції: бути чи не бути?

Співробітник Королівського коледжу лікарів та хірургів Канади, спеціаліст із геріатричної та внутрішньої медицини **Олег Весельський (Oleg Veselskiy)** представив результати дослідження J.A. Schneider et al. (2006), в якому 421 пацієнт із ХА отримував терапію рисперидоном, оланзапіном, кветіапіном або плацебо. Це випробування зупинили через 40 тижнів у зв'язку з виникненням побічних ефектів лікарських засобів.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 38

У роботі V.A. Mittal et al. (2011) було виявлено, що приймання антипсихотиків підвищує ризик цереброваскулярних катастроф та показник летальності в осіб похилого віку.

Саме на підставі зазначених досліджень Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) сформулювало застереження стосовно використання атипових антипсихотиків у пацієнтів із поведінковими та психічними проявами деменції. Однак, незважаючи на таку рекомендацію, світовий досвід свідчить, що препарати даної групи єдині в сучасному арсеналі та застосовуються за крайньої потреби.

Лектор представив перелік поведінкових розладів, що можуть піддаватися медикаментозній корекції:

- агресія;
- ажитація;
- психоз;
- депресія;
- тривога;
- апатія;
- проблеми зі сном.

Психіатри пропонують використовувати такі препарати: рисперидон, кветіапін; арипіпразол, карбамазепін, циталопрам, габапентин, празозин. У разі терапії ажитації та агресії рекомендовано віддавати перевагу празозину та лоразепаму, а для корекції проявів ХА – інгібіторам ацетилхолінестерази та мемантину (Davies, 2018).

О. Весельський акцентував увагу на новому атиповому антипсихотику пімавансерині, розробленому для терапії психозів (галюцинації, марення), асоційованих із деменцією (Cummings et al., 2018). Препарат характеризується ефективністю без порушення моторної функції. Це відрізняє його від інших антипсихотиків (арипіпразол, оланзапін, рисперидон), які посилюють прояви паркінсонізму (Jack et al., 2017).

Додатково доповідач навів оптимістичні дані стосовно результатів попереднього 10-тижневого рандомізованого клінічного дослідження ефективності комбінації декстрометорфану/хінідину в пацієнтів з імовірною ХА. Було показано її клінічно значущий вплив при збудженні та безпечний профіль. Тобто терапія не асоціювалася з когнітивними порушеннями, седацією або клінічно значущим подовженням інтервалу QT (Cummings et al., 2015).

Що стосується циталопраму, серед осіб з імовірною ХА та збудженням, які отримували психосоціальне втручання, додавання циталопраму порівняно із плацебо сприяло значному зменшенню збудження пацієнтів та дистресу доглядальників. Однак когнітивні та серцеві несприятливі ефекти циталопраму можуть обмежувати його практичне застосування у дозуванні 30 мг/добу (Porsteinsson et al., 2014).

M. Ruthirakuhan et al. (2019) дійшли висновку, що ефективність канабіноїдів при збудженні та агресії у пацієнтів із ХА лишається непереконливою, хоча може свідчити про потенційну користь синтетичних канабіноїдів. Тож слід ретельно контролювати безпеку, оскільки терапія канабіноїдами пов'язана з посиленням седативного ефекту. Для лікування ажитації також може бути ефективним препарат набілон. Однак потрібний всебічний моніторинг несприятливих явищ у вигляді седації та минущого когнітивного зниження (Herrmann et al., 2019).

Насамкінець О. Весельський зауважив, що при обережному застосуванні та контролі появи можливих побічних реакцій психофармакологічні підходи можуть бути корисними та потенціювати нефармакологічні методи корекції психічних і поведінкових розладів у пацієнтів із деменцією.

У ролі опонента виступила асистент кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, лікар-психіатр, к. мед. н. **Ніна Василівна Софілканич.** Лекторка зазначила, що при виникненні поведінкових симптомів насамперед слід визначити об'єктивну причину такого стану. Це можуть бути незадоволені потреби (голод, спрага, іммобілізація, біль, невдале позиціонування), медичний стан (біль, інфекція, вплив препаратів, дегідратація), проблеми зовнішнього оточення тощо (рівень освітлення, сусіди, гіперстимуляція/ізоляція).

Доповідачка нагадала присутнім, що використання галоперидолу (0,5-2,0 мг), рисперидону (0,2-1,0 мг), оланзапіну (2,5-7,5 мг), кветіапіну (<50-100 мг), арипіпразолу (<2-10 мг) та зипразидону (20-40 мг) характеризується підвищеним ризиком, що значно переважає користь. Так, у пацієнтів, пролікованих рисперидоном, частіше проявлялися екстрапірамідні побічні явища, сонливість, периферичні набряки, лихоманка порівняно із групою контролю. При використанні оланзапіну у хворих було виявлено порушення ходи, сонливість та лихоманку (Ballard et al., 2006).

На додачу, слід зазначити, що у межах дослідження L. Schneider et al. (2006) побічними ефектами приймання рисперидону або оланзапіну були переважно сонливість та інфекція сечовивідних шляхів, нетримання сечі, а також екстрапірамідні симптоми або порушення ходи. Результати когнітивних тестів теж виявили погіршення стану. Не було доказів зростання частоти травм, падінь чи синкопе, але підтвердився значний ризик виникнення цереброваскулярних подій, особливо у групі рисперидону. Повідомлялося про підвищену вірогідність загальної смертності.

Детально ризик летальних наслідків було розглянуто у дослідженні T. Gerhard et al. (2014). Згідно з отриманими результатами, при терапії рисперидоном, оланзапіном та галоперидолом було продемонстровано залежність ризику смерті від дози. Значні відмінності щодо вірогідності летальних випадків при лікуванні антипсихотичними препаратами свідчать про те, що вибір та дозування можуть вплинути на виживання літніх пацієнтів.

Враховуючи наведені тривожні дані про наслідки використання атипових антипсихотичних засобів, Н.В. Софілканич закликала застосовувати доступне нефармакологічне лікування, що є вибором першої лінії при поведінкових розладах. З-поміж них варто відзначити сенсорну стимуляцію, арома-, світло- та музикотерапію, а також поведінкові методи: гальмування небажаної поведінки, диференційне підкріплення, залучення тварин.

Підготувала ***Маргарита Марчук***

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 «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

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 «Неврологія, психіатрія, психотерапія»?

Назовите три лучших материала номера

1. .....

2. .....

3. .....

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

.....

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Неврологія, психіатрія, психотерапія»? .....

.....

На какую тему? .....

.....

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

.....

Абузусний головний біль: диференційна діагностика й тактика лікування

У межах циклу неврологічних онлайн-конференцій «Школа диференційної діагностики та лікування в неврології» у квітні 2020 р. було розглянуто тему «Больові синдроми в неврології». Представляємо до вашої уваги огляд доповіді завідувача кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, д. мед. н., професора М.М. Ороса, присвяченої оптимальній тактиці ведення пацієнта з абузусним головним болем (ГБ).

М.М. Орос

Головною передумовою успіху при роботі з пацієнтами, які страждають на різні варіанти ГБ, є чітка диференціація нозологічних одиниць. Серед основних важливо розрізняти хронічну цефалгію напруги, хронічну мігрень, абузусний ГБ тощо.

Діагностичні критерії абузусного ГБ

А. ГБ наявний >15 днів на місяць та відповідає критеріям C і D.

В. Регулярне вживання впродовж >3 міс одного або декількох препаратів, що можуть бути призначені для лікування гострого та/або хронічного ГБ.

С. ГБ, що виникає чи значно посилюється при надлишковому застосуванні анальгетиків.

D. ГБ припиняється або набуває попередньої інтенсивності протягом 2 міс після припинення зловживання анальгетиками.

До підтипів абузусного ГБ відносять:

- ерготамін-індукований (приймання ерготаміну ≥10 днів на місяць або регулярно >3 міс);
- триптан-індукований (застосування триптанів ≥10 днів на місяць або регулярно >3 міс);
- анальгетик-індукований (приймання анальгетиків ≥15 днів на місяць або регулярно >3 міс);
- опіоїд-індукований (використання опіоїдів ≥10 днів на місяць або регулярно >3 міс);
- індукований комбінованими анальгетиками (приймання комбінованих анальгетиків протягом ≥10 днів на місяць або регулярно >3 міс);
- індукований комбінацією ліків (застосування будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів, анальгетиків, опіоїдів ≥10 днів на місяць або регулярно >3 міс без зловживання представниками будь-якого одного класу препаратів);
- індукований іншими засобами (регулярне зловживання іншими ліками >3 міс).

Типовими клінічними ознаками абузусного ГБ є щоденний дифузний ГБ тупого стискального характеру незначної або помірної інтенсивності; найбільша інтенсивність болю спостерігається вранці. ГБ супроводжується відчуттям втоми, нудоти, дратівливістю, порушенням сну й посилюється при фізичному навантаженні та припиненні приймання препаратів. На тлі постійного ГБ кілька разів на місяць можуть виникати типові напади мігрені. Полегшення від ерготаміну або простих анальгетиків є минущим і неповним.

Доповідач зазначив, що з патофізіологічної точки зору поведінку, яка призводить до формування абузусу, можна пояснити роботою специфічних центрів у головному мозку. Так, прагнення формується в орбітофронтальній корі та підмозолистій звивині; гіпокамп та мигдалина зберігають інформацію про можливі варіанти задоволення прагнення; завдяки роботі префронтальної та поясної кори виникає зважене рішення про специфічну поведінку. Відчуття задоволення своєю чергою виникає завдяки активації прилеглого ядра та вентрального палідуму.

У пацієнта з абузусом порушується функція головного контрольного центру у префронтальній та поясній корі, та діяльність є результатом активації центру прагнення, пам'яті й задоволення. Не виключається також значення генетичних особливостей. Так, поліморфізм транспортера серотоніну й дофаміну залежить від стану генів DRD4, DRD2, SLC6A3. Виникає дисфункція мезокортиколімбічного дофамінового ланцюга, зокрема, у вентромедіальній префронтальній корі та чорній субстанції.

Надмірне використання анальгетиків НПЗП призводить до зниження синтезу серотоніну (5-НТ), результатом чого є:

- зменшення кількості 5-НТ-рецепторів тромбоцитів;
- активація пробольових 5-НТ-рецепторів;
- підвищення збудливості кіркових нейронів і виникнення кіркової депресії.

Професор М.М. Орос зазначив, що хронічне вживання опіоїдів спричиняє підвищення рівня кальцитонін-ген-спорідненого пептиду, який бере участь в асептичному нейрогенному запаленні, активації ноцицепторів і розвитку ГБ.

Лікування абузусного ГБ

Терапія абузусного ГБ передбачає наступні положення:

1. Поведінкова терапія, роз'яснення шкоди тривалого вживання препаратів, застереження щодо реалізації механізму медикаментозно-індукованого ГБ. На даному етапі важливо пояснити пацієнту, що нестероїдні протизапальні препарати не входять до переліку ліків для профілактики мігренозних нападів. Саме тому перевищення кратності їхнього застосування та ігнорування оптимальної профілактичної тактики при мігрені, що відповідає світовим рекомендаціям, спричиняє розвиток резистентного до терапії абузусу.

2. Скасування препарату, що спричинив абузус. Найскладнішим з точки зору ведення пацієнта з абузусним ГБ є період скасування знеболювальних засобів, що може супроводжуватися нудотою, блюванням, артеріальною гіпотонією, порушенням сну, тахікардією, тривогою та нервозністю. Ці симптоми купіруються протягом 2-10 днів, але можуть персистувати до 4 тижнів.

Оскільки нестероїдні протизапальні препарати впливають на метаболізм ендогенних канабіоїдів, їхнє використання при хронічній мігрені протягом ≥10 днів спричиняє резистентний до терапії абузус. Скасування препаратів даної групи не має бути різким, а потребує поступового зниження дози. До переліку препаратів, що потребують поступового скасування, належать також опіоїди, бензодіазепіни та барбітурати.

3. Із дезінтоксикаційною метою призначають розчин Рінгера та діуретичні засоби, комбінацію дексаметазону в дозуванні 6-8 мг, 25% розчину сірчанокислої магнезії (10 мл) та фізіологічного розчину (100 мл) внутрішньовенно (№ 7). Кращою альтернативою є застосування преднізолону по 60-100 мг/добу в перші два дні; надалі необхідно зменшувати дозу на 20 мг кожні два дні, тривалість лікування становить до чотирьох тижнів. У період детоксикації та очікування досягнення терапевтичної дії профілактичного препарату можливе короткочасне застосування амітриптиліну по 50-75 мг на добу протягом 7-10 днів.

4. Корекція нудоти, блювання (метоклопрамід).

5. Лікування ускладнень (наприклад, мігренозного статусу).

6. Із профілактичною метою слід обрати один із таких препаратів:

- антиконвульсанти (50-200 мг/добу топірамату, 300 мг/добу прегабаліну, 1000 мг/добу вальпроатів, 300 мг/добу габапентину) протягом 3-6 міс;
- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну протягом 6 міс;
- β-блокатори (бісопролол у дозі 1,25-2,5-5-10 мг/добу – титрування на кожному етапі терапії триває два тижні – за умови наявності коморбідності з артеріальною гіпертензією);
- селективні антагоністи рецепторів ангіотензину II (кандесартан);
- трициклічні антидепресанти;
- ботулінічний токсин;
- блокатори кальцієвих каналів;
- напроксен;
- ципрогептадин.

Доповідач зазначив, що комбінації етодолаку та дулоксетину – селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну – притаманні синергічні властивості. Обґрунтуванням такого застосування препаратів є властивість дулоксетину уповільнювати передачу больових імпульсів у центральній нервовій системі, що є основою реалізації болезаспокійливої дії. Своєю чергою єдиний етодолак в Україні для купірування гострого болю – препарат Етол Форт® виробництва компанії Nobel – чинить виразний протибольовий та протизапальний вплив за рахунок:

- пригнічення центральної циклооксигенази-2 у висхідних нервових шляхах спинного мозку;
- блокади периферичної циклооксигенази-2 у вогнищі запалення.

Позитивний вплив етодолаку на перебіг мігрені було вивчено в межах III фази клінічного багатоцентрового перехресного плацебо-контрольованого рандомізованого подвійного сліпого дослідження на базі 21 неврологічного науково-дослідного центру Туреччини. Встановлено, що Етол Форт® протягом 30 хв дозволяє досягти мети – зняття больового синдрому при мігрені; 69,5% пацієнтів оцінили терапію препаратом як найефективніший варіант терапії нападів мігрені.

Своєю чергою у клінічному дослідженні М.М. Ороса та співавт. було чітко встановлено, що лікування препаратом Дюксет® (діюча речовина – дулоксетин) у дозуванні 30-60 мг/добу при одночасному застосуванні з препаратом Етол SR® (етодолак мікронізований) по 600 мг/добу або Етол Форт® (етодолак) у дозі 800 мг/добу сприяє достовірному зменшенню виразності хронічного больового синдрому приблизно вдвічі.

Як запобігти розвитку абузусного ГБ при довготривалому прийомі анальгетиків?

За досвідом професора М.М. Ороса, найдієвішим є застосування комбінації лікарського засобу Дюксет® у дозі 60 мг вранці та прегабаліну по 150 мг ввечері з поступовим скасуванням одного з них; при цьому слід враховувати провідний синдром у пацієнта (депресивний або тривожний). За наявності у хворого провідного депресивного синдрому варіантом вибору є Дюксет®.

Результати плацебо-контрольованого дослідження (n=269) тривалої терапії із застосуванням дулоксетину в дозі 60 мг/добу підтвердили ефективність препарату для запобігання рецидиву депресії в пацієнтів та збільшення часу ремісії у групі дослідження (n=132, p<0,05).

Альтернативною медикаментозному лікуванню є застосування транскраніальної магнітної стимуляції, що показує високу ефективність при абузусному ГБ.

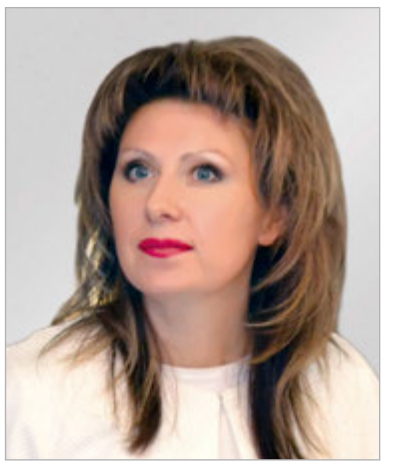
Відсутність терапевтичного ефекту перелічених методів протягом 2 міс застосування ставить діагноз абузусного ГБ під сумнів. Частота рецидиву абузусного ГБ становить близько 30% через рік, тому для успіху лікування необхідне виключення факторів ризику його появи, як-от куріння, малорухливий спосіб життя, тривога, обсесивно-компульсивний розлад та особливо депресія. Додатковим чинником може бути використання транквілізаторів та барбітуратів. У загальній популяції раціональної психотерапії було достатньо для досягнення терапевтичної мети та ремісії абузусного ГБ у 76% хворих (Grande et al., 2011).

Насамкінець професор М.М. Орос зазначив, що прицільне виявлення фактора, який спричинив виникнення абузусного ГБ, та коморбідної патології як важливого фону для його формування, а також наступна терапія із застосуванням ефективної стратегії є запорукою ремісії абузусу.

Підготувала ***Маргарита Марчук***

Місце В-вітамінних комплексів у лікуванні больового синдрому

Больовий синдром – одна з найвагоміших проблем, з якими щодня стикаються неврологи, терапевти, ревматологи, нейрохірурги та рефлексотерапевти. Біль поширений при широкому спектрі захворювань, як-от периферичні невропатії, дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта тощо, призводить до суттєвого зниження якості життя й функціональної активності пацієнтів. У межах нуауково-практичної конференції з міжнародною участю «Неврологічні читання (IX) пам'яті Д.І. Панченка», що відбулася 28 лютого 2020 року, тактику лікування гострого та хронічного болю, зокрема місце В-вітамінних комплексів при веденні таких хворих, висвітлила завідувачка кафедри неврології та рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професорка Наталія Костянтинівна Свиридова.



Н.К. Свиридова

Роль макрофагів у патогенезі болю та диференційована фармакотерапія

Встановлено, що комплексне лікування вітамінами групи В послаблює локальне запалення після травми периферичного нерва (ТПН) (Ehmedah et al., 2019). ТПН запускає низку клітинних і молекулярних механізмів, необхідних для регенерації аксона та відновлення тканин-мішеней, серед яких запалення має вирішальне значення для їхньої координації. В основі патогенезу болю лежить активація макрофагів, які, залежно від внутрішньоклітинного середовища, переключаються із прозапального фенотипу на протизапальну активацію, послідовно беручи участь як в індукції, так і зменшенні запалення. Активація макрофагів характеризується морфологічною/фенотиповою трансформацією від прозапального (М1) до протизапального (М2) типів макрофагів із різними функціями у запально-репараційному процесі.

В експерименті на тваринах оцінювали вплив комплексу вітамінів групи В (B_1, B_2, B_3, B_5, B_6 та B_{12}) на процес нейрозапалення, який частково регулюється кальцієвими каналами. Лікування зменшувало експресію прозапальних цитокінів та посилювало таку протизапальних, що сприяло зниженню нейрозапалення. Паралельно ці засоби зменшували кількість макрофагів М1, які експресували кальцієвий канал, та збільшували число макрофагів М2 (поява макрофагів М2 спостерігалася вже після третьої ін'єкції), що, відповідно, експресували цей канал; це дозволяє припустити їхню роль у переході М1/М2 після ТПН. На додачу, вітаміни групи В продемонстрували значний потенціал щодо лікування нейрозапалення та нейрорегенерації, що робить їх перспективною ад'ювантною терапією ТПН (Ehmedah et al., 2019).

Таким чином, ефекти комплексного лікування вітамінами групи В мають важливе значення, з огляду на той факт, що переважна більшість сполук, які зменшують нейрозапалення, діють лише як інгібітори макрофагів М1. Також слід звернути увагу, що поляризаційний баланс М1/М2 може бути швидко індукований та повністю змінений комплексним лікуванням вітамінами групи В у ранній період відновлення.

На даний час доведено користь застосування якомога швидшого знеболювання. Так, чим раніше розпочате лікування, тим швидше буде досягнуто терапевтичного ефекту, тим менша вірогідність хронізації болю та кращий загальний прогноз. Своєю чергою диференційована фармакотерапія болю передбачає використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та анальгетиків при ноцицептивному болю, антиконвульсантів, антидепресантів, опіатів, лідокаїну – при невропатичному, вітамінів групи В – при змішаному (тобто болю, що має як ноцицептивну, так і невропатичну складові).

Вітаміни групи В: окремо чи комплексно?

Лекторка навела результати клінічних досліджень, присвячених ефективності застосування комплексу вітамінів групи В у лікуванні больового синдрому. Зокрема, у багатоцентровому рандомізованому контрольованому подвійному засліпленому випробуванні (n=256) автори мали на меті визначити, чи можна скоротити тривалість лікування диклофенаком при болю у нижній частині спини шляхом додавання вітамінів групи В (Lettko et al., 1988). Було показано, що комплексне лікування вітамінами B_1, B_6, B_{12} у дозах 50, 0,25 мг відповідно та диклофенаком по 50 мг забезпечувало ефективніше полегшення болю при дегенеративних захворюваннях хребта, ніж монотерапія цим НПЗП. Важливим аспектом в оцінюванні терапії виявилася реакція пацієнта стосовно полегшення симптомів, що, крім суб'єктивного зворотного зв'язку, було відображено у результатах опитувальника болю Хоппе (HPQ). Усі параметри, які використовували як ступінь полегшення болю, свідчили про суттєво кращі наслідки терапії, доповненої вітамінами групи В, порівняно з монотерапією диклофенаком. Таким чином, отримані дані підтверджують позитивний вплив вітамінів групи В на симптоми і вказують на те, що для полегшення болю за призначення комплексного лікування потрібно застосовувати менше НПЗП.

В іншому рандомізованому подвійному засліпленому дослідженні також було підтверджено, що в осіб із гострими поперековими синдромами супутнє лікування вітамінами B_1, B_6, B_{12} та диклофенаком сприяло ефективнішому полегшенню болю, ніж монотерапія вказаним НПЗП (Kuhlwein et al., 1990). Загалом було включено 123 пацієнти з гострими больовими синдромами поперекового відділу хребта, які отримували вітаміни групи В та диклофенак у дозі 75 мг/добу або тільки диклофенак по 75 мг/добу щонайдовше сім днів. Усі параметри, що стосувалися полегшення болю та руху хребетного стовпа, продемонстрували статистично значущі ($p<0,05$) відмінності на користь комбінації вітамінів В та диклофенаку.

У рандомізованому подвійному засліпленому контрольованому клінічному випробуванні DOLOR також оцінювали ефективність лікування диклофенаком та вітамінами групи В порівняно з монотерапією диклофенаком при гострому люмбаго (Mibielli et al., 2009). Пацієнтів (n=372) рандомізовано розподілили на дві групи: одна (n=187) отримувала диклофенак у дозі 50 мг/добу в поєднанні з вітамінами групи В (50 мг тіаміну, 50 мг піридоксину, 1 мг ціанокобаламіну), інша (n=185) – лише терапію диклофенаком по 50 мг/добу. Період дослідження тривав максимум сім днів. За умов досягнення достатнього зменшення інтенсивності болю, визначеного як <20 мм за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), хворі мали можливість відмовитися від лікування через 3 або 5 днів. Основною метою дослідження було визначити кількість пацієнтів із достатнім зниженням ступеня болю після трьох днів терапії.

Через три дні лікування статистично значущо більша частка осіб у першій групі (n=87; 46,5%), ніж у другій (n=55; 29%) припинила дослідження через позитивні результати лікування (критерій хі-квадрат – 12,06; p=0,0005). Крім того, комбінована терапія сприяла поліпшенню рухливості та функціональності хворих. При цьому відмінностей щодо профілю безпеки між двома досліджуваними терапевтичними групами не виявлено.

Загалом у процесі дослідження отримано наступні висновки: сумісне застосування диклофенаку з вітамінами групи В перевершує монотерапію диклофенаком щодо полегшення болю при люмбаго через три дні лікування.

Комбінація нейротропних активних речовин: знеболення та відновлення

Комерційним впровадженням комбінації трьох вітамінів групи В – тіаміну (B_1) піридоксину (B_6), ціанокобаламіну (B_{12}) – із доведеною ефективністю у лікуванні гострого та хронічного болю є оригінальний препарат **Нейробіон**, зареєстрований у 71 країні світу. Препарат випускають у двох лікарських формах: розчину для ін'єкцій для внутрішньом'язового введення (1 ампула по 3 мл містить 100 мг тіаміну хлориду гідрохлориду, 100 мг піридоксину гідрохлориду, 1 мг ціанокобаламіну) і таблетованій формі (1 таблетка містить 100 мг тіаміну дисульфіду, 200 мг піридоксину гідрохлориду, 240 мкг ціанокобаламіну), що дає можливість здійснювати ступінчасту терапію.

Нейротропні активні речовини комплексу вітамінів В мають особливе значення як коензими у проміжному метаболізмі в центральній і периферичній нервових системах. Подібно до інших вітамінів, вони є незамінними живильними речовинами, які не можуть синтезуватися безпосередньо в організмі. Отже, терапевтичне введення вітамінів B_1, B_6 і B_{12} поповнює їхнє недостатнє надходження з їжею, що забезпечує наявність необхідної кількості коензимів. Вважається, що поєднане застосування вітамінів групи В демонструє більшу терапевтичну ефективність, ніж компоненти окремо.

Застосування цих вітамінів при різних патологіях нервової системи спрямоване на те, щоб компенсувати нестачу цих речовин (можливо, через збільшення потреби організму, що зумовлена безпосередньо захворюванням) та стимулювати природні механізми відновлення. Водночас аналгезивна дія комплексу вітамінів групи В сприятливо впливає на терапевтичний результат.

Нейробіон застосовують як підтримувальну терапію невритів і невралгій, зокрема невралгії трійчастого нерва, міжреберної невралгії та ішіасу, поперекового синдрому (люмбаго), плекситів (шийного та плечового сплетень), корінцевих невритів унаслідок дегенеративних захворювань хребта, а також прозоплегії.

Дослідження препарату Нейробіон та НПЗП у лікуванні 40 осіб із гострим вертеброгенним больовим синдромом попереково-крижового відділу хребта довело ефективність комплексу вітамінів групи В порівняно з їхнім окремим застосуванням (Товажнянська та співавт., 2011). Хворих рандомізували на дві групи: перша отримувала Нейробіон і лорноксикам (ступінчаста терапія: ін'єкції – 10 діб, таблетки 1×3 рази на день – 14 діб), друга – НПЗП та окремі вітаміни групи В.

На 6-й день лікування серед пацієнтів першої групи 15 продовжили лікування без НПЗП, п'ятеро отримували НПЗП; серед учасників другої групи 10 продовжили терапію без НПЗП, ще 10 використовували НПЗП. Своєю чергою на 10-12-ту добу лікування у першій групі лише один хворий продовжував терапію НПЗП, тоді як у другій відповідна кількість становила п'ять пацієнтів.

Після завершення дослідження автори дійшли висновків, що Нейробіон:

- сприяє значному зниженню (у 1,5-2 рази) виразності больового синдрому (відповідно до ВАШ) порівняно з використанням вітамінів групи В окремими препаратами;
- потенціює та пролонгує ефекти НПЗП;
- прискорює процеси відновлення структури й функцій ушкодженого корінця;
- дозволяє знизити дозу НПЗП та усунути біль за менший проміжок часу;
- сприяє значному поліпшенню якості життя хворих.

Таким чином, комбінація препарату Нейробіон та НПЗП характеризується посиленням анальгетичної та протизапальної дії, що підвищує ефективність терапії, дозволяє скоротити час лікування і, відповідно, тривалість застосування НПЗП.

Також професорка Н.К. Свиридова зазначила, що Нейробіон не містить потенційно алергенних ад'ювантів та має сприятливий профіль безпеки. За ретроспективним аналізом даних 1082 пацієнтів (згідно з історіями хвороби, заповненими 200 терапевтами, неврологами, хірургами-ортопедами), монотерапія препаратом Нейробіон в ампулах, а також у поєднанні з іншими стратегіями дозволяє отримати виразний лікувальний ефект (Kochler, 1991). При цьому застосування вітамінів у рекомендованих дозах не призводить до розвитку небажаних явищ у 99,7% випадків.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Обмін сучасним досвідом щодо терапії когнітивних розладів, невропатій та черепно-мозкових травм

Наприкінці 2019 року в Одесі відбулася щорічна міжнародна конференція «Нейросимпозіум» – масштабна подія для неврологів України. До вашої уваги представлено огляд доповідей, що прозвучали під час заходу, присвячених актуальним питанням сучасної неврології: запобіганню розвитку деменції, диференційній діагностиці діабетичної та хронічної запальної демієлінізувальної поліневропатії, пошуку оптимальної тактики терапії радикулопатії, подоланню наслідків черепно-мозкової травми і субарахноїдального крововиливу.

Чи пам'ятатимете ви у 90 років, як вас звати?

Олег Созонтович Чабан, д. мед. н., профессор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), представив цікаву доповідь, що може стати «рецептом довголіття у соціально повноцінному стані» для кожного.

Проблема збереження «світлого розуму» в осіб похилого віку є надзвичайно гострою: за результатами дослідження PSICOTARD, середньосвітовий показник поширеності психічних розладів у віці ≥65 років становить 32,4%, причому когнітивні порушення очолюють рейтинг, сягаючи мінімум 20% (Kesler et al., 2005; Olivera et al., 2008). За даними Національного інституту із проблем старіння США (NIA), у 65 років імовірність розвитку хвороби Альцгеймера (ХА) складає 10%, у 85 років – 50%. Організація Об'єднаних Націй прогнозує збільшення кількості населення віком від 60 років у 2025 р. до 1 млрд 121 млн, що у п'ять разів більше порівняно з 1950 р., при цьому частка всього населення зросте лише втричі.

Слід зазначити, що згідно з Керівництвом щодо діагностики та статистики психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5), термін «деменція» замінено на «великий нейрокогнітивний розлад», окремо введене поняття «малий нейрокогнітивний розлад», при цьому пам'ять не є облігатним доменом виразних когнітивних порушень.

Як висловився О.С. Чабан: «Якщо вам здається, що кожного року дні проходять все швидше, то знайте – у цьому винен ваш старіючий мозок. Однією з ознак старіння мозку є ілюзія пришвидшення часу, яка є проявом зниження швидкості опрацювання сигналів» (European Review, 2018). Урбанізація модифікує процес старіння та деменції, з'являється новий термін «дементне місто», що значно відрізняється від «дементного села». Фізіологічно даний процес пояснюється так: об'єм амигдали та гіпокампа збільшується, виникають додаткові переживання, емоційні рішення, формується новий вид мислення – «кліпове», швидке, ефективне, інтуїтивне, нелогічне, що абсолютно не формує психологічну гнучкість та амортизацію біологічної нейродегенерації.

Також не слід ігнорувати роль структур, що відповідають за нюх: в осіб похилого віку, які втратили відчуття запаху, в чотири рази більше шансів померти впродовж наступних п'яти років.

Додаткову роль відіграють нейрони: здебільшого люди не пам'ятають себе до 4-річного віку. Амнезія пов'язана з гіперзбудливістю нових нейронів, що пропускають інформацію транзитно, обробляють лише поточні події та не залишають згадки про минуле – так само у мозку пацієнта із ХА виявляють підвищену кількість нових нейронів, утворених зі стовбурових клітин, які не здатні тривало фіксувати події. У контексті нейрогенезу професор навів приклади актуальних міфів та їхнього успішного руйнування (табл. 1).

Що стосується питання фізичних навантажень, то 2018 р. в журналі *Neurology* було опубліковано статтю, де йшла мова про те, що виконання аеробних вправ сприяє поліпшенню когнітивних функцій ефективніше, ніж статичне навантаження.

Нового значення набули метакогнітивні процеси: внутрішня ретроспективна та проспективна когніція (впевненість у виконанні завдання на запам'ятовування у минулому та майбутньому відповідно) дозволяє розширити комунікативні властивості та обрати пріоритети обробки зовнішньої інформації.

Професор О.С. Чабан представив методи об'єктивізації прогнозування виникнення діагнозу «великий нейрокогнітивний розлад», а саме біомаркери ХА (Miller, 2019):

- рівень τ-протеїну в цереброспінальній рідині починає знижуватися за 34 роки до перших ознак когнітивного дефіциту;
- рівень фосфорильованого τ-протеїну підвищується за 13 років до перших проявів;
- перші ознаки зниження пам'яті без задіяння інших психічних функцій проявляються за 15 років до початкових симптомів ХА;
- рівень пептиду Aβ (β-амілоїду) 47 змінюється за 10 років до дебюту;
- анатомічні зміни (нейродегенерація) правої скроневої частки виявляються за 8,8, а лівої – за 2,2 року до початку ХА.

Для оптимального оцінювання когнітивних здібностей пацієнта доповідач порекомендував використовувати такі методи:

1. Короткий тест «Орієнтація – пам'ять – увага» (Katzman et al., 1983).
2. Тест «Батарея лобної дисфункції» (FAB).
3. Тест «Повторення цифр» (Wechsler, 1945; Wade, 2000).
4. Тест Mini-cog.
5. Коротку шкалу оцінки психічного статусу (MMSE).
6. Самостійно виконуваний тест SAGE.
7. Тест «Малювання годинника».
8. Оцінка мови пацієнта.

Недостовірними виявилися дані тесту Векслера для оцінки загальних інтелектуальних здібностей у віковому діапазоні від 16 до 64 років (WAIS-R) та IQ-тесту.

Головною метою лікування пацієнта з нейрокогнітивним розладом (табл. 2) є відновлення або збереження соціальної незалежності, зменшення симптомів когнітивних порушень, стабілізації клінічного стану. Ефект досягається приблизно у 60% за умови безперервності приймання препарату, однак слід враховувати, що цілий спектр терапевтичних втручань неефективний. Так, не продемонстровано доведеної користі від призначення біостимуляторів, вітамінів В та Е, біологічно активних речовин, фолатів, статинів, нестероїдних протизапальних засобів, ацетилсаліцилової кислоти, магнітостимуляції головного мозку. Необхідно також пам'ятати, що бензодіазепіни, нейролептики та зопіклон посилюють когнітивний дефіцит (Pink et al., 2018).

Наприкінці доповіді професор О.С. Чабан навів доказову «формулу довголіття», складовими якої є наявність:

- домашньої тварини;
- щасливого шлюбу;
- вищої освіти, постійного навчання;
- емоційного врівноваження, позитивного настрою;
- збалансованого харчування;
- великої кількості друзів;
- оптимальної маси тіла, фізичної активності.

Скоротити життя на 10 років можна, якщо розлучитися, не закінчити школу та проживати біля траси (за даними дослідження науковців університету імені Макмастера, Гамільтон, Канада, 2008).

Табл. 1. **Розвінчання міфів про нейрогенез**

Міф	Факт
Ушкоджені або старі ділянки мозку відновлюються	Лише дві ділянки мозку здатні відновлювати та продукувати нові нейрони: гіпокамп та субвентрикулярна зона
Нейрони мігрують у місця ураження та дефіциту	Нейрони, що утворилися в гіпокампі, можуть зміститися на відстань, що не перевищує їхній розмір удвічі. Нейрони субвентрикулярної зони дійсно здатні переміщатися каналами гліальних трубок, однак лише у нюхові цибулини, а не в кору
Стволові клітини мозку диференціюються в нові нейрони у міру потреби мозку	Нові нейрони* є детермінованими (запрограмованими) на окремий клас, тип, участь в діяльності головного мозку і ніколи не «перекваліфіковуються»

*Примітка: * Нові нейрони потрібні мозку для еволюційно найважливіших процесів: нюхового навчання (у гризунів нейрогенез найбільшою мірою необхідний для нюху, тому він активно спрямований на нюхову цибулину; в людей нові нейрони орієнтовані на запах, що приносить задоволення і відіграє роль у створенні нейронних шляхів «стимул – дія – задоволення»); просторової орієнтації (гіпокамп відповідає за диференціацію в пам'яті подібних та близьких за значенням подій у просторі – подібні події не мають накладатися); пам'яті (нові нейрони є найбільш гіперзбудливими, тому активуються у процесах запам'ятовування).*

Табл. 2. **Терапевтична стратегія при нейрокогнітивних розладах різної етіології та ступенів виразності (Pink et al., 2018)**

Ступінь нейрокогнітивних розладів	ХА		Інші причини*	
Легкий	Донепезил Галантамін Ривастигмін	–	Галантамін	–
Помірний		Мемантин (за непереносимості інгібіторів холінестерази)		Мемантин** (за непереносимості інгібіторів холінестерази або протипоказань до їхнього приймання)
Тяжкий	Мемантин	–	Донепезил Ривастигмін	

*Примітка: * Хвороби Піка, Крейтцфельдта – Якоба, Гентінгтона, Паркінсона; судинна та змішана судинно-атрофічна деменція; енцефалопатія Бінсвангера; деменція на тлі метаболічних порушень, новоутворень, травм, дефіциту B_{12}, гіпотиреоїдизму, хронічної легеневої та серцевої патології, інтоксикації, гідроцефалії тощо.*
*** Мемантин є неефективним при фронтотемпоральній деменції та деменції внаслідок розсіяного склерозу.*

Профілактика деменції: як слід харчуватися, скільки споживати алкоголю та як довго займатися спортом

Віктор Олександрович Холін, к. мед. н., керівник досліджень та розробок Інституту геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова (м. Київ), вважає, що беззаперечним є факт впливу генетичних особливостей, епігенетичних змін, способу життя та факторів зовнішнього середовища на когнітивні функції індивідуума. Так, у європейському проспективному дослідженні ракових захворювань та харчування (EPIC) виявлено, що вегетаріанці й особи, які споживали рибу, мали нижчий ризик розвитку ішемічної хвороби серця, ніж ті, хто їв м'ясо. Водночас у групі вегетаріанців було виявлено вищу частоту геморагічного інсульту та загальної кількості інсультів (Tong et al., 2019).

Протягом 20 років досліджувався вплив середземноморської дієти: переважання продуктів рослинного походження; максимальне обмеження споживання червоного м'яса та солі; жири замінені на оливкову олію; у раціоні 20% білків, 30% жирів, 50% вуглеводів; термічна обробка на грилі / в духовці.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Встановлено, що в осіб, які дотримувалися такого раціону, зберігалася стабільна когнітивна функціональна спроможність; натомість у групі учасників, що порушували дієту, було виявлене суттєве зниження показників когнітивної функції відповідно до результатів тестування із застосуванням короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) (Tanaka et al., 2018).

Метааналіз 11 проспективних досліджень за участю 29 155 осіб свідчить, що високе споживання кави не призводить до когнітивного зниження або деменції, навпаки – вища прихильність до кофеїну асоційована з меншим ризиком розвитку ХА (Liu et al., 2016).

Згідно з іншим джерелом, підтверджено інформацію, що споживання кофеїну в помірній та значній кількості сприяє збереженню когнітивної функції; додатково виявлено негативний зв'язок між збільшенням споживання вина та об'ємом білої речовини головного мозку (білатерально). Однак вживання вина у низьких дозах асоційоване із кращими збереженням білої речовини мозку та станом церебрального кровотоку в когнітивно стабільних осіб похилого віку (Haller et al., 2010).

За словами В.О. Холіна, не було отримано доказів щодо користі впливу вітамінів чи мінеральних добавок на когнітивне зниження або деменцію у когнітивно інтактних дорослих чи літніх осіб (хоча наявні дані не можуть дозволити зробити однозначний та остаточний висновок). Є деякі позитивні результати на користь ефективності довготривалого приймання вітамінних добавок з антиоксидантною дією (Rutjes et al., 2018).

Позитивний зв'язок був виявлений між споживанням протеїну, холестерину, вітамінів B_6 та B_{12}, калію, заліза, фосфору, магнію, ліпопротеїдів високої щільності та активацією дорсолатеральної префронтальної кори, що пов'язана з робочою пам'яттю, увагою, плануванням та функцією приймання рішень. Додатково встановлено, що вітамін B_6 корелює з більшою швидкістю когнітивного процесингу та активацією дорсолатеральної префронтальної кори (Lau et al., 2018).

Що стосується вітаміну D_3, то у здорових осіб не було зафіксовано його впливу на стан когнітивної функції (Maddock et al., 2017). Водночас у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу знижений рівень вітаміну D_3 може бути незалежним предиктором незадовільного когнітивного функціонування (Rui-Hua et al., 2019). У тих, хто страждає на помірні когнітивні порушення та ХА, також простежується асоціація зі зниженим рівнем холекальциферолу (вітаміну D_3) (Ouma et al., 2018). Така тенденція може бути частково пояснена зменшенням об'єму гіпокампу та порушенням структурних зв'язків у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D_3 (Al-Amin et al., 2019).

Лектор не оминув увагою дослідження, в якому було підтверджено користь призначення препарату мемантин пацієнтам із ХА на тлі дефіциту вітаміну D_3. Додаткове до мемантину призначення холекальциферолу сприяло позитивному результату лікування та призупиненню прогресування когнітивних порушень (Lemire et al., 2018).

На додаток, у метааналізі Jia et al. (2019) виявлено, що фізична активність та виконання вправ можуть поліпшити когнітивні функції в осіб похилого віку з ХА. Доповідач зазначив: «Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує помірну фізичну активність протягом 150 хв на тиждень або інтенсивну –75 хв на тиждень. Дослідження за участю літніх осіб показують, що систематичні 15 хв помірної фізичної активності на добу подовжують очікувану тривалість життя на три роки». До того ж лектор підкреслив, що не слід ігнорувати хронічний стресовий фактор: всесвітній звіт про ХА визнає прямий вплив стресових ситуацій на життя пацієнта та його кореляцію з ризиком виникнення ХА. Досвід соціально-економічних негараздів у молодому віці збільшує вірогідність розвитку когнітивних порушень.

Діабетична поліневропатія: можливі діагностичні помилки

Олена Леонідівна Товажнянська, д. мед. н., професорка кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, розпочала доповідь з наведення статистичних показників. Так, за даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), станом на 2015 р. у світі нараховувалося 415 млн пацієнтів із ЦД, а у 2040 р. прогнозується зростання кількості до 642 млн. При постановці діагнозу ЦД 2-го типу в 5-10% хворих уже наявна діабетична поліневропатія, 30-40% – ретинопатія, >40% – клінічні прояви атеросклерозу. Як відомо, діабетична поліневропатія є основною причиною розвитку діабетичної стопи та нейроартропатії Шарко.

До класифікації периферичних діабетичних поліневропатій включені (Pop-Busui et al., 2017):

- діабетична сенсомоторна поліневропатія;
- діабетична поліневропатія малих волокон;
- автономна невропатія;
- гіперглікемічна поліневропатія;
- гостра «кахектична» поліневропатія;
- діабетична люмбосакральна радикулоплексопатія (діабетична аміотрофія);
- діабетична цервікальна радикулоплексопатія;
- діабетична торакальна радикулопатія;
- мононейропатія, зокрема множинна мононевропатія;
- краніальні невропатії.

Діабетична поліневропатія – симетрична, переважно сенсорна, аксональна поліневропатія. Під час проведення електронейроміографії відзначають ознаки дегенерації аксонів та прогресувальної втрати нервових волокон (зменшення амплітуди сенсорних і моторних реакцій), помірне зниження швидкості проведення імпульсів моторними волокнами.

Професорка О.Л. Товажнянська в контексті доповіді розглянула клінічний випадок комбінації діабетичної поліневропатії та ознак хронічної запальної демієлінізувальної поліневропатії (ХЗДП). У проспективному дослідженні K.R. Sharma et al. (2002) виявлене більш часте виникнення ХЗДП у пацієнтів із ЦД (32/189; 16,9%), ніж у таких без ЦД (17/938; 1,8%). Ризик розвитку ХЗДП в 11 разів вищий серед хворих на ЦД. В огляді F.T. Rotta et al. (2000) показано, що у 26% пацієнтів із ХЗДП було встановлено ЦД. Однак у когорті хворих на ХЗДП A. Chio et al. (2009) виявили лише 9% осіб із ЦД, що дозволило дійти висновку стосовно відсутності патогенетичної кореляції між цими нозологіями.

Втім, як зауважила доповідачка, діабетичне ураження нервів може бути тригером розвитку імуноопосередкованих невропатій. Активовані макрофаги, Т-клітини та автоантитіла беруть участь у вогнищевому ураженні мієлінової оболонки. Прогресувальна втрата імунологічної толерантності до компонентів периферичних нервів (мієлін, шванівські клітини, аксони) є причиною формування ХЗДП (Uncini et al., 1999; Dunnigan et al., 2004).

Якщо розглянути ЦД як прояв автоімунного поліглядулярного синдрому, спричиненого лімфоцитарною інфільтрацією тканин органів-мішеней (щитоподібна залоза, наднирники, підшлункова), циркуляцією органоспецифічних антитіл, порушенням Т-клітинної ланки імунітету (дефект Т-супресорних лімфоцитів), ХЗДП може бути не наслідком ЦД, а складовим компонентом генералізованої автоагресії.

Існує декілька варіантів автоімунного поліглядулярного синдрому:

- **I тип:** розпочинається в дитинстві, включає хронічний кандидоз шкіри та слизових, гіпопаратиреоз, надниркову недостатність (≥2 ознаки);
- **II тип:** розпочинається у дорослому віці (в середньому 30 років), частіше у жінок, характеризується надниркову недостатністю (100% випадків), гіпо-, гіпертиреозом, автоімунним тиреоїдитом, ЦД 1-го типу;
- **III тип:** розпочинається у дорослому віці, частіше в жінок, характеризується гіпотиреозом, автоімунним тиреоїдитом, ЦД 1-го типу (Ларіна та співавт., 2009).

Загалом роль автоімунного механізму поліневропатії при ЦД, за словами доповідачки, підтверджується низкою досліджень. Так, рівень антинуклеарних антитіл у пацієнтів із діабетичною невропатією був у 50 разів вищим, ніж в осіб контрольної групи ($p<0,001$). Вторинний аналіз підтвердив кореляцію між наявністю антитіл та неврологічними проявами (Janahi et al., 2015).

B.D. Mitchell et al. у 1991 р. повідомили про виявлення схожої експресії молекули основного комплексу гістосумісності II класу, досліджуючи шванівські клітини при ХЗДП та діабетичній аміотрофії. D. Younger et al. 1996 р. простежили у 60% зразків біопсії литкового нерва від 20 пацієнтів із різними типами діабетичної невропатії наявність лімфоцитарного мікроваскуліту або периваскуліту, ендонейрональних Т-клітинних інфільтратів із підвищеною експресією фактора некрозу пухлин α та цитокінів. Відмітні особливості ізольованої діабетичної поліневропатії та її комбінації з ХЗДП представлені в таблиці 3 (Breiner et al., 2014; Dunnigan et al., 2013, Lotan et al., 2015).

Менеджмент осіб із діабетичною невропатією, оснований на рекомендаціях Американської асоціації діабету (ADA, 2017), включає:

1. При ЦД 1-го типу: жорсткий контроль глікемії значуще зменшує розвиток діабетичної невропатії та рекомендований для її профілактики.
2. При ЦД 2-го типу із множинними факторами ризику та супутньою патологією: інтенсивний контроль глікемії має помірну ефективність в запобіганні виникненню діабетичної невропатії.
3. За умови предіабету / метаболічного синдрому / ЦД 2-го типу: модифікація способу життя рекомендована для запобігання розвитку діабетичної невропатії.

Додатково професорка навела висновки останніх досліджень (Boulton et al., 2013; Javed et al., 2015):

- використання Актовегіну протягом 160 днів у пацієнтів із ЦД 2-го типу та клінічними проявами діабетичної поліневропатії сприяло зменшенню симптомів невропатії, зниженню порогу вібраційної чутливості та поліпшенню сенсорної функції (Ziegler et al., 2009).
- α-ліпоєва кислота запобігала утворенню реактивних форм кисню;
- бенфотіамін запобігав ураженню судин;
- інгібітори альдозоредуктази (ізодибут) підвищували активність сорбітолдегідрогенази у 1,2-1,4 раза, завдяки чому пригнічували сорбітоловий шлях обміну глюкози (його активність значно підвищена у хворих на ЦД) і не допускали накопичення сорбітолу в судинній стінці, нервах, кришталику; гальмували процеси глікозилювання білків.
- інгібітори протеїнкінази С запобігали активації синтезу ряду протеїнкіназ, янус-кінази й активаторів транскрипції, що зменшувало продукування факторів росту (насамперед трансформувального фактора росту β та фактора росту ендотелію судин) і компонентів позаклітинного матриксу, що надалі не дозволило розвинутися протеїнурії та нефросклерозу;
- фактори росту нервів стимулювали регенерацію.

Нині єдиним ефективним методом терапії ХЗДП є введення людського внутрішньовенного імуноглобуліну. Доцільність проведення плазмаферезу та призначення кортикостероїдів, за словами лекторки, є дискутабельним питанням.

Підсумовуючи, О.Л. Товажнянська зазначила, що виявленню ХЗДП у пацієнтів із ЦД перешкоджає низка проблем. Через схожість клінічних проявів діабетична поліневропатія може супроводжуватися вторинною демієлінізацією, а ХЗДП – вторинним аксональним ураженням. Необхідні наступні дослідження для розробки ефективної стратегії профілактики й терапії розглянутих нозологій.

Табл. 3. **Диференційні ознаки ізольованої діабетичної поліневропатії та її комбінації з хронічною запальною демієлінізувальною поліневропатією**

Ознака	Діабетична поліневропатія	Діабетична поліневропатія та ХЗДП
Домінуючі клінічні ознаки	Сенсорні: біль, дизестезія, оніміння, порушення пропріоцепції	Моторні: гіпо- або арефлексія, парез
Локалізація	Дистальна, симетрична	
Автономна невропатія	Характерна	Нехарактерна
Ознаки невропатії	Легка/помірна (15-40 балів за шкалою NIS)	Тяжка (>40 балів за шкалою NIS)
Прогресування	Повільне	Протягом 6-8 місяців, іноді рецидивний перебіг
Патогенез	Дегенерація аксонів та прогресивна втрата нервових волокон	Демієлінізація нервових волокон
Діагностичні критерії	Зменшення амплітуди потенціалів дії м'язів (однак не <1 мВ) Зменшення потенціалів дії рухових нервів Нормальна / дещо знижена швидкість поширення збудження	Зменшення швидкості проведення імпульсу (на 30% нижче мінімального порогу в нормі) Збільшення дистальної моторної латентності (на 50% вище максимального порогу в нормі) Збільшення латентності F-хвилі (на 30% вище максимального порогу в нормі) Часова дисперсія Блоки проведення Відсутність F-хвиль принаймні у двох рухових нервах

Примітка: NIS – шкала невропатичних порушень.

Радикулопатія: професійний погляд та акцентування на відкритих питаннях

Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету Ужгородського національного університету, д. мед. н., професор **Михайло Михайлович Орос** і проректор Литовського університету наук про здоров'я, завідувач відділу неврології та нейрохірургії, професор **Кестутіс Петріконіс** (Кануас, Литва) представили інформативну доповідь, присвячену застарілій проблемі больового синдрому при радикулопатії та висвітлили міжнародний стандарт допомоги пацієнтам, що страждають на цю патологію. Радикулопатія – об'єктивна сенсорна, моторна, вегетативна дисфункція внаслідок блокади нервової провідності, яка часто проявляється парестезією, гіпестезією, парезом, атрофією та зниженням рефлексів. Холодова гіпестезія асоційована з ураженням Aδ-волокон (холодові терморецептори) при впливі компресійного фактора; натомість гіпестезія тепла – немієлінізованих волокон типу С внаслідок запального процесу. За словами професора К. Петріконіса, основні симптоми корінцевого больового синдрому пов'язані з запаленням в спинномозковому ганглії (*ganglion spinale)*: стиснення нормальних нервових корінців викликає імпульс, однак спинномозкового ганглія або запалених задніх корінців – іррадіацію за Aβ-, Aδ- та С-волокнами (Howe, 1977).

Патофізіологія корінцевого болю передбачає такі процеси (Dower, 2019):

- механічний вплив (компресія, ішемія, мікротромбоз);
- активація запального процесу (автологічне пульпозне ядро викликає запальний каскад – продукцію цитокінів (інтерлейкінів [ІЛ]-1, ІЛ-6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин α, інтерферону α, простагландин Е2 тощо);
- запуск автоімунної агресії (протеїн S-100, антитіла проти глікосфінголіпідів, інфільтрація лейкоцитами);
- нейрофізіологічні процеси (глутамат).

Професор К. Петріконіс додатково навів перелік генетичних предикторів (алелів) хронізації больового синдрому після гострого корінцевого болю: OPRM1 rs 1799971 G (μ-рецептори, модуляція болю); COMT rs4680 G (сприйняття болю, андренергічна, дофамінергічна модуляція); MMP1 rs1799750 2G (деградація колагену, запалення міжхребцевого диска); IL1 rs1800587 T (запалення); IL1RN rs2234677 A (особливості імунної регуляції).

Логічним є питання щодо адекватної терапевтичної тактики ведення хворого із хронічним больовим синдромом внаслідок радикулопатії. Професор М.М. Орос навів результати метааналізу даних пацієнтів після оперативного втручання із приводу радикулопатії (Weinstein et al., 2008), який виявив, що:

- через один рік клінічний стан прооперованих пацієнтів був достовірно кращим, ніж тих, хто відмовився від хірургічного втручання;
- через два роки стан прооперованих був дещо кращим, ніж у непрооперованих;
- через чотири роки стан хворих після хірургічного втручання та тих, хто лікувався лише консервативно, був однаковим;
- через 10 років пацієнти за консервативної терапії оцінювали свій стан як кращий, ніж пацієнти із групи оперативного лікування в анамнезі.

У клінічній практиці частою підставою для звернення по допомогу до нейрохірурга є виявлення екструзії диска та секвестрування його частини, однак саме дефрагментована частина диска піддається спонтанній резорбції природним шляхом, з участю макрофагів та Т-лімфоцитів, без формування злукового процесу, який має місце при хірургічному видаленні секвестру.

Безумовно, існує чотири показання до хірургічного втручання, при яких ізольоване консервативне лікування може погіршити прогноз, а саме: синдром кінського хвоста, гострий парез, порушення функції тазових органів та виразний резистентний біль протягом шести тижнів.

Однією з додаткових причин компресії корінця професор М.М. Орос назвав венозний застій, що посилюється у положенні лежачи на животі та сидячи. Підвищення тиску в черевній та грудній порожнинах викликає біль у спині через збільшення повнокров'я епідуральних вен та хребетного венозного сплетіння Батсона, в якому немає клапанів для регуляції напрямку руху венозної крові. Саме тому призначення протинабрякових агентів, наприклад дексаметазону, дозволяє зменшити венозний застій, набряк та іритацію.

Утім, певний спектр побічних явищ обмежує сферу застосування кортикостероїдів. М.М. Орос рекомендував віддавати перевагу препарату із кращим профілем безпеки – це есцинова сіль 2,6-діаміногексанової кислоти, L-лізину есцинат у дозі 10 мл на добу, що чинить знеболювальну, протизапальну, венотонізувальну, протинабрякову дію та має властивість змінювати реологію крові (Орос, Грабар, 2019). Вибір нестероїдних протизапальних засобів покладається на лікаря. Своєю чергою професор, спираючись на власний досвід та результати досліджень, акцентував увагу на знеболювальній дії декскетопрофену та кеторолаку. Для зменшення ризику хронізації болю слід додатково призначати прегабалін або дулоксетин. Спірним питанням є застосування антибактеріальних засобів та ацетилсаліцилової кислоти, наразі цих агентів немає у клінічних протоколах. Проте, на думку доповідачів, є ймовірність, що парадигма їхнього призначення при радикулопатії зміниться.

Субарахноїдальний крововилив в анамнезі: можливості модуляції нейропсихологічних процесів

Завідувачка кафедри нервових хвороб і нейрохірургії факультету післядипломної освіти Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професорка **Людмила Антонівна Дзяк** присвятила доповідь розгляду питання субарахноїдального крововиливу (САК), що у 85% випадків є наслідком розриву внутрішньочерепних аневризм. Основна стратегія нейропсихологічної реабілітації має враховувати головні скарги пацієнтів у віддаленому постопераційному періоді: зниження соціальної активності (96%), вегетативні порушення (65%), обмеження повсякденної діяльності (52%), головний біль (48%), підвищену втомлюваність (30%), порушення сну (28%).

Є багато факторів, що впливають на формування когнітивних порушень (КП):

1. Локалізація аневризми діє на прояви симптомів: лівобічна характеризується зниженням номінативної функції мови (функція називання), швидкості мовлення, об'єму оперативної мови; правобічна – зорово-просторовими розладами, порушенням зорової пам'яті.

2. При внутрішньомозковому крововиливі в лобовій долі виявлено вищу частоту помилок у скринінговому тесті на афазію, появу персеверацій; натомість внутрішньошлуночковий крововилив асоційований зі зниженням показників концентрації уваги, довготривалої пам'яті та появою персеверацій.

3. Поширеність САК корелює з частотою та ступенем порушень пам'яті, персеверацій: поширеність САК на три базальні цистерни відповідає 71% ризику КП, на п'ять – 83%.

4. На передній план можуть виходити дисфункція лобово-підкіркових утворень головного мозку, структур гіпокампального кола, скронево-тім'яно-потиличної ділянки, що є вирішальним фактором у розвитку симптомів КП.

До факторів, що впливають на розвиток КП при САК, доповідачка віднесла:

- ішемію;
- підвищення внутрішньочерепного тиску (більш ніж 200 мм вод. ст.);
- гіпоперфузію;
- порушення метаболізму;
- нейроендокринну дисфункцію (зміни рівня кортизолу та адренокортикотропного гормону, що призводить до депресії, порушення сну);
- порушення ліквородинаміки;
- нейротоксичні ефекти крові;
- тривалий спазм перфоруючих лентикулостріарних артерій.

У таких клінічних випадках система терапевтичних, психологічних та педагогічних заходів має бути спрямована на компенсацію пошкоджених вищих психічних функцій (компенсаторна, замісна терапія нейротрансмітерного дефіциту), відновлення соціального статусу. Вона може включати: нейрометаболічні препарати, мембранопротектори, антиоксиданти, стимулятори нейро- та ангіогенезу, ендотеліоцитопротектори, коректори нейротрансмітерних порушень.

У цьому контексті професорка Л.А. Дзяк розглянула застосування гопантенової кислоти, що діє максимально вибірково на рецептори до γ-аміномасляної кислоти типу В та D_2-дофамінові рецептори. Перелічені характеристики дозволяють досягнути помірного седативного, транквілізувального ефекту та поліпшити емоційний фон.

Доповідачка також зазначила, що дефіцит Mg^{2+} призводить до:

- гіперзбудливості клітин (супроводжується емоційною лабільністю, дратівливістю, тривогою, тахікардією, м'язовими скороченнями, болем у м'язах литок та шиї, головним болем, диспепсією);
- дефіциту енергії та гіпоксії (підвищення стомлюваності, неадекватність теплообміну, виснаженість енергоресурсів);
- надлишку Ca^{2+} та посилення ексайтотоксичності (порушення синтезу нейромедіаторів, обміну катехоламінів, когнітивні розлади);
- порушення утворення дофаміну в процесі метаболізму тирозину (зниження пам'яті, концентрації уваги, мотивації).

Своєю чергою вітамін B_6 (піридоксин) є одним із головних факторів обміну амінокислот, синтезу нейромедіаторів, працездатності головного мозку.

Таким чином, професорка запропонувала ефективні методи корекції КП за допомогою призначення гопантенової кислоти, препаратів магнію та вітаміну B_6.

Наслідки легкої черепно-мозкової травми

При розгляді питання щодо легкої черепно-мозкової травми (ЛЧМТ), за словами Л.А. Дзяк, слід пам'ятати про феномен парадоксальної дисоціації: відсутність неврологічного дефіциту в гострому періоді та прояви патологічного ураження головного мозку у віддаленому періоді ЛЧМТ. За деякими даними, до 9-11% пацієнтів залишаються інвалідами після струсу мозку. Ураження головного мозку є наслідком тупого удару з різким прискоренням, ротацією, зміщенням та деформацією великих півкуль відносно жорстко фіксованого стовбура мозку. Під дифузним аксональним ураженням, що має місце при ЛЧМТ, розуміють натягнення та розрив аксонів у семіовальному центрі, підкіркових утвореннях, мозолястому тілі (Arciniegas, Silver, 2010).

На молекулярному рівні при ЛЧМТ відбувається зміна структури нейронів, глії під дією імпульсного впливу механічної енергії (Kim et al., 2018). Порушення нейротрансмітерної системи включає:

- ураження холінергічних ядер головного мозку;
- втрату холінергічних аферентних впливів;
- дисфункцію холінергічно-залежних шляхів передачі інформації;
- порушення холінергічно-залежних мнестичних процесів та когнітивної функції.

Професорка представила клінічний випадок з літератури: у пацієнта з діагнозом ЛЧМТ було виявлене ураження білої речовини головного мозку в біфронтальній підкірковій ділянці. При перевірці когнітивних функцій за допомогою тесту Векслера продемонстровано часткову дисфункцію робочої пам'яті та швидкості відтворення на тлі середнього рівня коефіцієнту інтелекту (Shibata, Mashiko, 2016).

Загалом когнітивні порушення після ЛЧМТ часто залишаються субклінічними та непомітними для пацієнта й оточення, лише прицільне психоневрологічне тестування дозволяє виявити когнітивні розлади. При проведенні функціональної магнітно-резонансної томографії з використанням мнестичної парадигми у кожного третього пацієнта із ЛЧМТ виявлено недостатню активацію поясної звивини, гіпокампа, парагіпокампа; 6, 21, 37, 38 та 40-го полів Бродмана.

Доповідачка пов'язала виникнення вищевказаних проявів із порушенням мікроциркуляторного русла (повнокров'я, набряк) у вигляді ураження малих судин та капілярів у білій речовині й субепендимальному шарі стінок Сільвієвого водопроводу та четвертого шлуночка (Lou et al., 2019).

За поточними критеріями, ЛЧМТ – травма у пацієнта з показником 13-15 балів за шкалою ком Глазго та тривалістю втрати свідомості до 30 хв, амнезією до 60 хв. Оскільки це клінічний діагноз, принциповим є проведення візуалізації кісток черепа та структур головного мозку для виключення перелому кісток, забиття мозку, субарахноїдального крововиливу, епі-/субдуральної гематоми із застосуванням комп'ютерної томографії, що є золотим стандартом діагностики в таких клінічних випадках.

Підсумовуючи, професорка Л.А. Дзяк зауважила, що у пацієнтів, які приймають антикоагулянти, необхідно визначати показник міжнародного нормалізованого відношення (рівень доказовості С). Гіпокоагуляцію при виявленні внутрішньочерпної гематоми слід корегувати призначенням вітаміну К та свіжозамороженої плазми. Такі хворі підлягають госпіталізації та нагляду (рівень доказовості С) (Vos et al., 2018). Із терапевтичною метою рекомендовано розглянути застосування таких препаратів, як тіотриазолін, пірацетам, цитиколін та L-лізину есцинат.

Підготувала ***Маргарита Марчук***

Вибір ефективної антипсихотичної терапії для боротьби з позитивними та негативними симптомами шизофренії

У сучасній психіатрії актуальним лишається питання такої багатосимптомної ендогенної патології, як шизофренія. З точки зору сучасних підходів до терапії важливо не лише забезпечити адекватне купірування гострої психотичної симптоматики при шизофренії, але й застосовувати лікування, спрямоване на подолання позитивних і негативних симптомів захворювання, а також реабілітацію пацієнтів і сприяння відновленню їхнього соціального функціонування. Цим проблемам був присвячений вебінар, що відбувся 19 травня 2020 р. на електронній платформі післядипломної медичної освіти для лікарів Hippocrates.

У вступному слові до доповідей заступниця директора з науково-дослідної роботи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків), д. мед. н., професорка **Наталія Олександрівна Марута** зазначила, що разом із клініко-фармацевтичними аспектами варто розглядати також «філософські» питання. Так, кожен клініцист цілком справедливо ставить запитання на кшталт: «Навіщо взагалі психіатрам нові антипсихотичні препарати?», адже обирати є з чого: наявний потужний антипсихотик галоперидол, існує також широкий спектр атипових антипсихотиків. Спікерка зауважила, що чітко визначила для себе відповідь, коли під час участі у Генеральній Асамблеї Всесвітньої психіатричної асоціації (WPA) 2004 р. засідання було перерване появою в залі місцевих лікарів у національній одежі, які розгорнули плакат із написом: «Ми хочемо лікувати наших пацієнтів не лише галоперидолом». Адже тоді в Єгипті з якихось регуляторних причин не подовжили реєстрацію атипових антипсихотиків, вибір яких на той час вже був достатньо широким, а лікарі-психіатри мали у своєму арсеналі для терапії психотичних пацієнтів лише галоперидол. Як зазначила Н.О. Марута, вони настільки драматично й емоційно описували цю ситуацію, що всі члени Генеральної Асамблеї перейнялися думкою, що один лише галоперидол не є якісним лікуванням. Звісно, WPA не впливає на регуляторні органи, однак це питання надалі отримало своє розв'язання у робочому порядку.

Доповідачка підкреслила, що з того часу вона чітко зрозуміла: вибір має бути, і чим він більший, тим краще. Це особливо важливо у контексті персоніфікованого підходу, коли бажано, аби кожен пацієнт мав «свій препарат», що специфічно впливає на індивідуальні нейробіохімічні процеси. Тому Н.О. Марута висловила надію, що огляд властивостей лікарського засобу карипразин, який розглядатиметься далі, обов'язково відкриє нові можливості й перспективи у клінічній психіатрії.

Із доповіддю «Проблема негативної симптоматики в лікуванні шизофренії. Пошук рішень» виступив завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор **Олег Созонтович Чабан**. На початку виступу він відзначив, що вже «засумував» за поняттям шизофренії, бо наразі увагу прикуто насамперед до тривоги, депресії, агресії тощо, пов'язаних із небезпекою COVID-19 та психічними порушеннями у лікарів, що працюють з інфікованими пацієнтами, а також у населення внаслідок хронічного стресу й переживання ізоляції та самоізоляції під час пандемії. Виникає запитання: а де шизофренія, біполярний афективний розлад? Вони що, «заховалися» за переляканими хворими, що бояться заразитися COVID-19? Та, як зазначив професор Чабан, аж ніяк ні. Вони як були «золотим стандартом» щодо розуміння досягнень і перспектив психіатрії протягом багатьох століть, так і залишилися ним. На сьогодні мета лікування шизофренії – соціалізувати пацієнтів, а не «відгородитися» лише купіруванням психотичної симптоматики. У цьому може допомогти новий препарат карипразин, що належить до антипсихотиків третього покоління (або другого покоління атипових антипсихотиків – похідних піперазину).

Лектор зауважив, що кількість пацієнтів, які страждають на шизофренію як одне з найбільш стигматизувальних захворювань, є відносно стабільною у світі – 21 млн, або приблизно 1% (0,6-1,5%) населення. Якщо, наприклад, стає відомо, що в когось у родині є хворі на шизофренію, одразу виникає підозрілість щодо наступних поколінь. Причиною такої значної стигматизації є те, що шизофренія має достатньо «неприємне обличчя», що дійсно лякає соціум.

Щоб спростувати цю думку, Олег Созонтович показав фотографію Кеті Феннер, якій зараз приблизно 20 років. Вона страждає на шизофренію із галюцинаторно-параноїдним синдромом (і навіть із невеликим дефектом) та перебуває на постійному лікуванні. Зрозуміло, що дівчині багато через що доводиться проходити, але шизофренія відкрила їй можливість стати художницею, і Кеті замальовує та описує свої психотичні переживання.

Професор нагадав про план Всесвітньої організації охорони здоров'я на 2013-2020 рр. щодо психічних розладів (зокрема, про інтеграцію психіатрії в соматичну службу й навпаки, соматичної служби – у психіатрію), до якого долучилися 170 країн світу, а Україна – чомусь ні. Ідея цього плану була в тому, що лікарі-психіатри повинні активніше йти в інтерністську мережу зі своїми пацієнтами та не ізолювати їх, а працювати із застосуванням тих методів лікування, які дозволять максимально соціалізувати.

О.С. Чабан підкреслив, що будь-який психічний розлад, зокрема шизофренія, це зазвичай «4 Д»:

- девіантна поведінка;
- дисфункція щодо виконання щоденних обов'язків;
- дистрес (пацієнти відчувають постійні душевні страждання);
- небезпека (англ. – *danger*), адже стан пацієнта може бути небезпечним як для нього самого, так і для оточення.

За словами спікера, навіть корифеї психіатрії – В.Х. Кандинський та Г. Клерамбо, які описали синдром психічного автоматизму, пішли із життя, вчинивши суїцид саме через негативну симптоматику їхніх психозів (шизофренії та депресії відповідно).

Надалі професор навів сучасне загальноприйняте визначення шизофренії: *«Шизофренія – це мультифакторне (полігенне) захворювання із превалюванням поліваріабельної фенотипової експресії та слідовим впливом соціально-психологічних і біоекологічних чинників, яке проявляється переважно у вигляді психічних, поведінкових порушень й асоціалізації»* та вказав, що майже кожне подане слово піддається аналізу і підтверджене «великою» наукою.

З огляду на визначення даного розладу, можна навести багато чинників, з яким він може корелювати, зокрема:

- психози, включно з афективними розладами у батьків і прабатьків;
- пізній вік батька на момент зачаття, незалежно від віку матері, швидше за все, призведе до генетичних мутацій, тому дуже значний розрив між віком батька і матері є фактором розвитку або геніальності, або шизофренії, але найімовірніше, на жаль, шизофренії;
- патологічні вагітність та пологи;
- травми голови у віці до одного року;
- гестаційні інфекції;
- сезон і зона народження;
- дефіцит вітаміну D;
- вживання канабіноїдів та навіть куріння цигарок, які провокують дебют шизофренічного процесу за наявності генетичної схильності;
- травми головного мозку;
- преморбідно низький IQ (питання, чи є це наслідком шизофренії без виразного психозу, дискусійне);
- м'який неврологічний дефіцит;
- дистресовий розлад переселення (а саме в емігрантів 1-го і 2-го, але не 3-го покоління – вони зазвичай добре адаптуються і соціалізуються, зокрема у культурально-ментальному середовищі);
- жорстке психотравматичне виховання у ранньому віці;
- урбанізація, найімовірніше, через стрес внаслідок щільного аналізу сигналів, які надходять до нас;
- соціальна ізоляція та деліквентна поведінка;
- гомосексуалізм (згідно з даними досліджень у США);
- тривожна поведінка в соціумі;
- превалювання ігор на самоті.

Як зазначив Олег Созонтович, що у доясперсівську і дофройдівську епохи поняття шизофренії розглядалося через аналіз функції свідомості. Вважалося, що якщо відомо, функцією чого саме є свідомість, потрібно вивчати цей орган, все більше у нього заглиблюючись; сепарація – відповідь на глобальні запитання мозку до себе самого. З. Фройд вважав, що «шизофренічна відповідь» є регресом до сепарації як конфлікту позасвідомого і свідомого. Однак як наука, так і психоаналіз роблять кроки вперед; з'являються роботи, у яких йдеться про нейровізуалізацію психотерапевтичного ефекту.

Також виникає запитання: а хто і як оцінює пацієнта з шизофренією і взагалі з психозом? Навіть клініцист-психіатр та експерт-психіатр мають дещо різні погляди. Дослідник оцінює зі свого боку, а в того, хто працює із феноменом, наприклад, у психотерапевта – ще одне бачення. Свої оцінки надають також соціологія, релігія тощо. На додачу, власну думку із приводу того, що сталося з пацієнтом, має його сім'я, яка починає все частіше ставити перед спеціалістами завдання щодо функціональності, а також сам пацієнт із власним відчуттям, усвідомленням, саморозумінням, недоведенням себе до відчаю та суїцидальності. Тому проблема соціального функціонування особи з шизофренією полягає в тому, що порушується не лише індивідуальна програма функціонування, але й робота так званих соціального мозку, соціального інтелекту.

Наразі з'являється багато робіт, які нейровізуалізують те, що відбувається з мозком пацієнта із шизофренією. Наприклад, ушкодження фронтальної кори перешкоджає його правильним фінансовим діям. Навіть при побутових розрахунках такий пацієнт розгублений та часом взагалі не знає, що робити, якщо в нього вже наявне когнітивне зниження. Лауреат Нобелівської премії за відкриття структури молекули ДНК Джеймс Вотсон стверджував: «Знання людського геному змінить світ, як свого часу його змінив книгодрукарський станок», і наразі у роботи з дослідження геному вкладаються значні кошти.

Але якщо взяти за мету визначити, що саме страждає у геномі при шизофренії, виявиться, що існує 108 генетичних локусів, кожен з яких робить свій внесок у її розвиток, а також досліджуються значення та частка участі у появі хвороби кожного генетичного регіону. Що краще пізнається людський геном, тим більше виникає варіацій, і тоді стає зрозумілою ідея іншого британського генетика Стіва Джонса, який дуже влучно сказав: «Точно так само, як в очах, вухах, чи руках, у геномі не проглядається навіть натяку на якийсь план – проте скільки завгодно компромісів, випадковостей та непорозумінь». З огляду на це, професор нейронаук із Королівського інституту м. Белфаст (Велика Британія) Гейвін Рейнольдс зауважив, що в найближчій перспективі ідеального препарату для лікування шизофренії через численний поліморфізм генів створено не буде.

О.С. Чабан також зазначив, що генетичний паспорт пацієнта допомагає у стратегії лікування: він показує ризики захворювання на основі попереднього якісного аналізу, а також фармакогенетичні висновки щодо того, наскільки доцільний підбір того чи іншого антипсихотичного, антидепресивного чи анксіолітичного засобу. Беручи до уваги даний поліморфізм, професор змінив один із препаратів у своєї пацієнтки і досяг кращого ефекту.

Також доповідач зауважив, що шизофренія – це багатосценарієва нейронна патологія, і не існує єдиної «мережі» роботи головного мозку, специфічної для цього захворювання. Однак зрозуміло, що це все ж таки ураження мозку, за якого часто має місце дефіцит нейронів, що призводить, зокрема, до зниження соціалізації та когнітивних функцій. Тому глобальний рух психіатрії спрямований у бік культурально-етичної або постмодерністської психіатрії, яка має на меті не просто купірувати психотичну симптоматику, але й не заважати інтегрувати психотичний досвід, створювати нову ресоціалізацію у статусі «член суспільства із психотичним досвідом» з усіма своїми правами та контрольованим станом здоров'я.

У світі відзначається тенденція до скорочення кількості стаціонарних ліжок. На даний час в Україні налічується майже 25 тис. психіатричних ліжок у закладах Міністерства охорони здоров'я і приблизно 40 тис. місць у будинках-інтернатах психоневрологічного профілю. За словами професора, те, що сьогодні відбувається організаційно у психіатрії, – потрібно обговорювати окремо. Це має бути дискусія про перспективи руху психіатричної служби зі стаціонарними, амбулаторними, реабілітаційними закладами, оскільки зараз дуже багато розгубленості з цього приводу як серед організаторів, так і самих лікарів.

Окрім того, спікер вказав на певні парадокси щодо психіатрії, які описав Мюїр Грей (2001): «Суспільство все більше технізується і все менше вірить у науку, тому охорона здоров'я повинна зберегти досягнення модернізму і почати реагувати на запити постмодернізму». Також, на думку вченого, «психіатрія і дотепер є маркером міфічності в уяві людей та розуміння її одночасно як науки».

В.Н. Краснов виділяє у сучасній психіатрії так звану психіатрію фактів, що базується на науковій доказовості, кількісній оцінці і певних врегульованих стандартах, та «психіатрію цінностей», що враховує особистісний вибір пацієнтів, надання широкого спектра видів допомоги і залучення хворих до надання допомоги.

Якщо говорити про статистику щодо типів перебігу шизофренії, у 38% осіб вона, на жаль, має рецидивний перебіг із дефектом, що прогресує. Однак у 20% випадків у пацієнта за життя трапляється лише один приступ (шуб) без дефекту, в 35% шизофренія перебігає з багатьма епізодами шубів, але без дефекту. Орієнтовно у 8% хворих шизофренія має рецидивний перебіг зі стабільним дефектом. Отже, на думку доповідача, ми маємо на меті впроваджувати адекватні підходи для лікування цих 38% пацієнтів. Кінцева мета терапії шизфоренії викликає у сучасних науковців та практиків все більше дискусій і запитань. Наприклад, чи варто повністю купірувати психотичну симптоматику, жертвуючи при цьому фізичною активністю та функціонуванням пацієнта у соціумі? Якими є ролі лікаря і хворого у терапевтичному альянсі? Відновлення яких когнітивних сфер і функціонування потрібно обрати за мету? Чи йдеться про реабілітацію пацієнтів чи, радше, про їхню абілітацію?

Рух психіатрії, на думку професора, нині знаходиться у черговій «синусоїді», тобто не факт, що очікуватимуться принципово нові молекули препаратів з іншими терапевтичними мішенями. Є певна проблема із визначенням доказовості у психотерапії; відбувається патоморфоз психічних розладів, зокрема, внаслідок приймання медикаментів, і не лише психотропних. Усе більше пацієнтів із шизофренічними розладами «розчиняються в суспільстві», тобто соціум цілком їх приймає і навіть подекуди захоплюється їхніми вміннями. Це відбувається на тлі розмивання розуміння «норми», різкого зростання запиту на «постпсихіатричну» концепцію у межах запиту на постмодерністську медицину. Все гостріше постає питання про відновлення якості життя пацієнта, можливо, навіть без варіанта повного одужання, а стратегія лікувальної допомоги, як і за деяких хронічних захворювань у соматичні медицині, спрямовується не на виліковування, а саме на повернення функціональності.

Отже, у зв'язку з такими тенденціями змінюються і поняття у психіатрії, приміром, «пацієнт», а не «хворий», «соціальний суб'єкт», а не «біологічний об'єкт», не «психічно хворий», а людина із психотичним досвідом тощо. Якість життя, окрім власне розладів внаслідок основного захворювання, формує також ціла низка чинників, на які дуже важко або неможливо вплинути: особистісні риси, життєва історія, генетично зумовлена схильність, особливості сексуального розвитку і психологічного захисту, шкідливі звички, сімейна ситуація, інтеграція в культурно-ментальне середовище тощо.

Надалі О.С. Чабан перейшов до обговорення стратегії призначення антипсихотичних препаратів. Наприклад, у дослідженні 2012 р. після аналізу 30 млн страхових полісів та оформлень компенсації за 2003-2009 рр. було з'ясовано, що зі 120 тис. пацієнтів із діагнозом психічного розладу (насамперед шизофренія, депресивні й біполярний афективний розлади) не менш ніж 50% приймали ≥2 антипсихотиків у межах одного року.

Професор зазначив, що, за сучасними рекомендаціями Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE), вибір антипсихотичного лікування має базуватися на ймовірних перевагах і побічних ефектах кожного препарату. Це можуть бути:

- метаболічні ефекти (набір ваги, цукровий діабет тощо);
- екстрапірамідні явища (зокрема акатизія, дискінезія та дистонія);
- кардіоваскулярні події (подовження інтервалу QT та ін.);
- гормональні реакції (підвищення рівня пролактину в плазмі тощо);
- інші ефекти (включно з неприємними суб'єктивними відчуттями).

Також доповідач зупинився на результатах своєї роботи «Порівняльний аналіз атипових нейролептиків» (*прим. ред:* опублікованої в журналі «*НейроNews*» 2014 р.), в якій робив огляд провідного клінічного ефекту на той чи інший медіатор (дофамін, ацетилхолін, норадреналін та серотонін), а також дослідження MOZART, яке показало, що ремісії досягають лише 30% пацієнтів із резистентною шизофренією. Отже, при «золотому стандарті» лікування цього захворювання доводиться комбінувати препарати. Також було з'ясовано, що пацієнти оцінюють препарат переважно за побічним ефектом, тоді як лікарі часто готові «ігнорувати» його заради терапевтичної відповіді. Доповідач зауважив, що негативна симптоматика шизофренії зумовлена зниженою активністю дофамінової передачі у мезокортикальному тракті. Таким чином, нормалізуючи її, деякі нейролептики зменшують негативну симптоматику і сприяють кращій соціалізації пацієнта.

Надалі професор привернув увагу слухачів до нового атипового антипсихотика карипразину, що має високу спорідненість і селективність до D_3-рецепторів, є частковим агоністом D_2-рецепторів і рекомендований для лікування шизофренії, маніакальних станів та депресивних епізодів у межах біполярного афективного розладу. Адже саме значна спорідненість до D_2-рецепторів інших антипсихотиків не тільки дозволяла ліквідувати продуктивну симптоматику, але й, на жаль, сприяла виникненню несприятливих явищ. Передбачається, що препарат карипразин як мішень матиме негативну симптоматику, а завдяки частковому агонізму до D_2-рецепторів не даватиме загострення психотичних проявів.

О.С. Чабан представив опубліковані в журналі *Lancet* 2017 р. результати рандомізованого дослідження тривалістю 26 тижнів, присвяченого порівнянню ефективності карипразину (4,5 мг) та рисперидону (4 мг). Негативну симптоматику аналізували за шкалою оцінки позитивних негативних симптомів (PANSS), шкалою особистісного й соціального функціонування (PSP) тощо. Рисперидон обрали для порівняння, оскільки він застосовується в аналогічних дозах та досить часто, має схожий профіль побічних ефектів, чинить потужний антипсихотичний вплив. Як наслідок, із 15-го тижня дослідження спостерігалася статистично достовірна розбіжність щодо ефективності на користь карипразину. Було показано, що частота відповіді на лікування виявилася статистично більш достовірною при застосуванні карипразину, ніж рисперидону. Функціональність пацієнта, що з позицій сучасної психіатрії дуже важлива, із 10-го тижня була також вищою у групі карипразину. Отже, після такого лікування пацієнт може починати отримувати психотерапію, та є значні шанси його повернення до соціуму. Оцінювання за шкалою PSP також продемонструвало значно вищу ефективність карипразину, особливо щодо соціально доцільної діяльності, соціальних відносин та самообслуговування. На додаток, професор представив результати 6-тижневого дослідження порівняння впливу карипразину в дозуванні 1-3 і 4,5-6 мг/добу, рисперидону, арипіпразолу і плацебо. Було виявлено значно більшу ефективність карипразину в обох дозах, особливо вищій, щодо негативної симптоматики. Також препарат є достатньо безпечним для застосування.

Підбиваючи підсумки, О.С. Чабан зазначив, що новий антипсихотик карипразин дійсно показав свою ефективність у терапії шизофренії не лише щодо купірування психотичної симптоматики, але й щодо зниження у межах монотерапії тягаря захворювання. Доповідач підкреслив важливість препарату для поліпшення когнітивних функцій пацієнта, адже це дозволяє використовувати психотерапію у фазі одужання. Таким чином, навіть за наявності продуктивної симптоматики він може вчитися розпізнавати хибні думки, витісняти їх на периферію та, врешті-решт, знецінювати й активно відмовлятися від них.

Далі в контексті клінічних випадків, за яких може бути корисним препарат карипразин, представила свою доповідь «Проблеми вибору антипсихотика. Карипразин – нові можливості у лікуванні шизофренії» професорка **Н.О. Марута**. Вона ще раз нагадала, що шизофренія належить до провідних причин інвалідності, найбільш витратних для пацієнта захворювань і є тягарем не тільки для нього самого, але й для оточення, а також суспільства та економіки загалом. Адже тривалість життя осіб із шизофренією, на жаль, орієнтовно на 10-25 років менша, ніж у загальній популяції через високий ризик суїциду, коморбідність, погане фізичне здоров'я та побічні ефекти антипсихотиків.

Фармакоекономічні дослідження, дані яких представила доповідачка, свідчать, що основний тягар видатків при шизофренії припадає на непрямі витрати, тобто не пов'язані безпосередньо з вартістю лікування й медикаментів. Адже лише 10-20% таких пацієнтів мають роботу, а 13,5% одужують. Також Наталія Олександрівна нагадала відому п'ятірку негативних симптомів при шизофренії (Galderisi, 2014):

- асоціальність;
- ангедонія;
- алогія;
- апатія;
- сплощений афект.

Також спікерка представила результати дослідження EUFEST, за якими глобальне функціонування пацієнтів, що лікувались і не мали негативних симптомів, було статистично достовірно нижчим, ніж у таких із негативними симптомами. Згідно з іншими даними, частка одужань серед осіб із негативною і дефіцитарною симптоматикою є значно меншою. Н.О. Марута підкреслила, що побічні ефекти істотно погіршують якість життя пацієнта із шизофренією, і це підтверджують результати багатьох досліджень.

За словами доповідачки, у світі наразі є певні очікування клініцистів щодо нових антипсихотиків, як-от:

1. Збалансований фармакодинамічний профіль.
2. Можливість впливати на психоз та резидуальні симптоми зокрема, підтримувати клінічне поліпшення.
3. Запобігання загостренням.
4. «Доброякісний» профіль побічних ефектів.
5. Хороша сприйнятливість і переносимість.
6. Поліпшення функціонування та якості життя пацієнта.

Надалі професорка підкреслила надзвичайно важливу роль дофаміну в ґенезі психічних розладів. Адже, на її думку, щасливими людьми можна вважати тих, хто «розібрався» зі своєю системою винагороди, важливе місце в якій займає саме дофамін. Найщільніші дофамінергічні поля розташовані у префронтальній корі (когнітивні функції, мотивація, негативні симптоми шизофренії), дорсальному (моторні функції) та вентральному відділах (мотивація, позитивні симптоми психозів, залежність, синдром дефіциту уваги та гіперактивності тощо) смугастого тіла головного мозку.

Доповідачка ще раз наголосила на важливості часткового агонізму карипразину до D_2-рецепторів, а також нагадала, що дія часткових агоністів залежить від концентрації медіатора: за високої вони діють як антагоністи, а за низької – навпаки, як функціональні агоністи. До часткових агоністів, окрім нового препарату карипразин, належать також арипіпразол та брекспіпразол. Але Н.О. Марута зазначила, що ці засоби функціонально вже можна відносити до антипсихотиків 3-го покоління, оскільки вони діють як на позитивну, так і негативну симптоматику й дозволяють запобігти значній кількості побічних явищ антипсихотиків попередніх поколінь. До того ж карипразин має значно вищу афінність до D_3-рецепторів, ніж навіть сам дофамін, а також помірну афінність до кількох серотонінергічних рецепторів, яка сполучається, знову ж таки, з антагонізмом до них.

На додаток, спікерка представила огляд клінічних випробувань, в яких оцінювали користь карипразину. В дослідженні короткострокового ефекту карипразину в дозах 1,5; 3 та 4,5 мг, а також 3-6 і 6-9 мг доведено його достовірно вищу ефективність при порівнянні з плацебо. При цьому ефективність карипразину суттєво не відрізнялась від такої рисперидону та арипіпразолу. Таким чином, карипразин можна цілком застосовувати для купірування гострої психотичної симптоматики. Крім того, карипразин демонструє значну протирецидивну активність.

Також доповідачка представила достовірні докази значущої ефективності карипразину стосовно негативної симптоматики порівняно з іншими антипсихотиками і плацебо за шкалами PANSS та PSP (про що було також згадано О.С. Чабаном) та зупинилася на питанні його клінічної безпеки. Так, гіперглікемію було виявлено лише в 1% пацієнтів, що приймали препарат, гіперглікемію і цукровий діабет – менш ніж в 1% (у групі плацебо – в 1%). Щодо гіперпролактинемії, згідно з даними дослідження, мало місце зниження концентрації пролактину як у чоловіків, так і в жінок. Сексуальна дисфункція спостерігалася лише в 1% випадків. Частота безсоння і млявості була порівнянною з такою у групах плацебо. Не було виявлено взаємозв'язку подовження інтервалу QT та нарощування дози карипразину. Також не спостерігалося зростання частоти катаракти у порівнянні з такою серед хворих на шизофренію загалом. При клінічних дослідженнях карипразину було виявлено шість смертельних випадків унаслідок завершеного суїциду, однак жоден не вважався пов'язаним із карипразином. Натепер немає достовірних даних стосовно безпеки карипразину при вагітності та годуванні грудьми, а також щодо його впливу на метаболізм контрацептивів. Тому поки що препарат не рекомендовано приймати вагітним та матерям, що годують, а при використанні контрацептивів бажано додатково застосовувати бар'єрний метод.

Варто зауважити, що карипразин також чинить сприятливий вплив на когнітивну діяльність. Так, частота небажаних явищ, пов'язаних зі зниженням когнітивних функцій, була зіставною із такою у групі плацебо. На додаток, отримані дані дослідження вказують на загалом прокогнітивний вплив карипразину, що дозволяє використовувати цей препарат паралельно із проведенням психотерапії.

Підготував ***Роман Долинський***

Симптом-специфическая эффективность антидепрессантов в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией в лечении депрессии

Результаты проведенных исследований систематически демонстрировали, что как антидепрессанты (АД), так и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) эффективны в терапии острой фазы депрессии. По данным стандартных метаанализов, польза обоих стратегий сравнима. В то же время последние метаанализы индивидуальных данных пациентов (МИДП) показали, что лечение АД несколько более эффективно, чем КПТ. L. Boschloo et al. использовали обновленный массив данных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) для более подробной оценки эффективности АД и КПТ с упором на отдельные депрессивные симптомы. Представляем вашему вниманию краткий обзор исследования, результаты которого опубликованы в журнале World Psychiatry (2019; 18 (2): 183-191).

МИДП – сравнительно новый метод в области изучения психического здоровья, преимущество которого состоит в использовании «сырых» данных вместо обобщенных результатов, применяемых в стандартных метаанализах [6]. Это ведет к повышению статистической значимости и позволяет обнаруживать малые эффекты лечения, а также более подробно оценивать его пользу.

В РКИ по сравнительной эффективности АД и КПТ ранее уделяли основное внимание изменениям общей тяжести депрессии и связанным с ней исходам (частота ответов на лечение и ремиссий). Однако оценочные шкалы часто многофакторны, и такая структура непостоянна во времени, поэтому баллы могут не подходить для анализа показателей исхода. В некоторых РКИ ответы по подшкалам при лечении АД или КПТ различались [7-10]. В связи с этим уместно использовать данные МИДП для более подробной сравнительной оценки эффективности АД и КПТ, а именно их эффекта на отдельные симптомы [11-13].

Дополнительным преимуществом сетевой оценки является то, что она помогает в разработке гипотезы различных механизмов действия терапии и определении сложных паттернов взаимосвязи улучшения симптомов. Подробный анализ симптом-специфичной сравнительной эффективности АД и КПТ также важен, поскольку может дать клиницистам более точную информацию о предпочтительном методе лечения в конкретной ситуации. Эти данные также могут быть полезны при выделении пациентов, которые, в зависимости от их симптоматики до начала терапии, получат наибольшую пользу от одной стратегии в сравнении с другой. Акцент на отдельные симптомы может быть важным шагом к «персонализированной психиатрии».

Материалы и методы исследования

Выборка

Начальной точкой служил последний МИДП, включавший данные отдельных участников РКИ, посвященных прямому сравнению лечения АД и КПТ [5]. Учитывались только исследования с привлечением амбулаторных больных с первичным диагнозом депрессивного эпизода по DSM-II, DSM-III или DSM-IV (рекуррентное депрессивное расстройство или дистимия). Исключались исследования с упором на пациентов в ремиссии или включавшие больных младше 18 лет. Исследования лиц с коморбидным соматическим заболеванием исключены не были.

В итоге для МИДП были отобраны 14 работ, в которых использовали шкалу депрессии Гамильтона (HAM-D) для оценки симптомов [14-27]. Три исследования добавили в рамках обновления базы данных [28-30]. Из 1856 включенных пациентов 843 распределили случайным образом в группу КПТ и 1013 – лечения АД (несколько исследований имели условия удвоенной терапии). В общей сложности 1513 больных имели полные данные по всем отдельным симптомам депрессии до начала терапии без различий между группами (АД – 82,0%, КПТ – 80,9%; p=0,53). Из популяции пациентов со всеми данными до начала лечения 1070 также имели таковые по всем отдельным показателям после терапии. Они и составили выборку анализа.

Оценка депрессивной симптоматики

Отдельные депрессивные симптомы определяли по HAM-D до и после лечения, то есть 8-20 недель с момента оценки до начала терапии [31]. Предпочтение было отдано именно этой шкале, так как это наиболее часто используемый инструмент в исследованиях сравнительной эффективности АД и КПТ. Общую тяжесть депрессии анализировали по сумме всех пунктов HAM-D.

Статистический анализ

Несетевой анализ был выполнен с помощью SPSS. Сначала исходные характеристики сравнили между пациентами групп лечения АД и КПТ с помощью критерия хи-квадрат для категориальных переменных, а для постоянных применяли Т-тест для независимых выборок. Парный Т-тест служил для сравнения баллов симптомов после терапии для групп по отдельности. Т-тесты независимых выборок проводили для определения изменений баллов отдельных симптомов при сравнении двух вариантов лечения. Для оценки сети применяли статистическое программное обеспечение R, которая включала варианты лечения и изменения по отдельным депрессивным симптомам.

Результаты исследования

Исходные показатели

Из 1070 включенных пациентов 500 проходили КПТ и 570 получали АД. Больные обеих групп не отличались по каким-либо социодемографическим и изучаемым характеристикам, за исключением учреждений по набору. Кроме того, не было обнаружено значительных различий по изначальной тяжести депрессии или какого-либо из отдельных симптомов.

Симптом-специфическая эффективность АД в сравнении с КПТ

Хотя общая тяжесть депрессии значительно уменьшалась при обоих вариантах терапии ($p<0{,}001$), улучшение было ненамного, но достоверно более значимым при лечении АД в сравнении с КПТ. Все отдельные симптомы также показали существенное улучшение при обоих вариантах. Значимых различий в зависимости от метода лечения для других 12 симптомов лечения не выявлено ($p\leq0{,}01$ для КПТ и $p\leq0{,}04$ для АД). Значимые различия в группах были обнаружены для симптомов «сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы». Наблюдалась лучшая положительная динамика данных симптомов при лечении АД, чем КПТ, хотя показатели величины эффекта были малы.

Прямые и косвенные симптом-специфические эффекты лечения АД в сравнении с КПТ

Для получения более подробной информации о прямых и косвенных симптом-специфических эффектах АД в сравнении с КПТ сеть оценили с учетом выбора варианта лечения и изменений в отдельных симптомах. Ранее определенные симптом-специфические эффекты на «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическую тревогу» и «общие соматические симптомы» были частично прямыми. Это означает, что выраженные улучшения при применении АД по сравнению с КПТ нельзя объяснить какими-либо другими прямыми или косвенными симптом-специфическими эффектами. Ранее определенный симптом-специфический эффект на «сниженное настроение» являлся полностью опосредованным. То есть положительная динамика четырех симптомов, на которые напрямую воздействовали АД в сравнении с КПТ, вела, как напрямую, так и косвенно, к более выраженному улучшению «сниженного настроения».

Определение пациентов, которые получат больше пользы от лечения АД, чем КПТ

Авторы исследовали, возможно ли выделить по симптоматике до начала лечения пациентов, которые получили бы больше пользы от приема АД, чем КПТ. Специальный показатель тяжести депрессии до терапии рассчитали на основании пяти симптомов, которые были в большей мере затронуты при терапии АД по сравнению с КПТ. В итоге, только у больных, которые имели максимальные баллы, значительно улучшилось состояние при лечении АД по сравнению с КПТ. Для сравнения, другой специальный показатель тяжести вычисляли на основании пяти симптомов, которые в наименьшей степени реагировали на АД в сравнении с КПТ («ажитация», «соматическая тревога», «половые симптомы», «снижение веса» и «критика») и слабо коррелировали с первичным параметром тяжести. Было выявлено, что пациенты с высокими баллами не продемонстрировали значимо большего улучшения при приеме АД в сравнении с КПТ. При этом у больных с наиболее низкими баллами данный эффект наблюдался.

Обсуждение

Основные результаты

Пять симптомов («сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы») показали большее улучшение при приеме АД по сравнению с КПТ, тогда как для 12 других различий не выявлено. Было обнаружено, что все эффекты оказались прямыми, за исключением непрямого эффекта на «сниженное настроение». Полученные данные также позволяют утверждать, что информация о симптом-специфической эффективности поможет в выявлении пациентов, для которых лечение АД будет более полезным, чем КПТ на основании их симптоматики до начала терапии.

Симптом-специфическая эффективность АД в сравнении с КПТ

Ранее полученные данные, что АД были несколько эффективнее КПТ в улучшении общей тяжести депрессии, были подтверждены проведенным МИДП и расширены благодаря подробной информации о симптом-специфической эффективности [5]. Поскольку эффект общей тяжести депрессии был мал, неудивительно, что симптом-специфические эффекты пяти определенных симптомов также оказались малы. Однако, принимая во внимание надежность данных, а также клиническую значимость определенных симптом-специфических эффектов, этот положительный эффект лечения АД в сравнении с КПТ не стоит игнорировать.

Ни в одном из предыдущих РКИ не оценивали широкий спектр отдельных симптомов депрессии при сравнении эффективности лечения АД и КПТ. При этом в некоторых исследованиях рассматривали подшкалы, основанные на комбинации симптомов [7-9]. Ни в одной из этих работ не было выявлено различий в эффективности лечения когнитивных и аффективных симптомов, хотя в двух определили краткосрочные эффекты, которые исчезали на поздних стадиях [7-9].

J.C. Fournier et al. обнаружили отсутствие различий между эффектами АД и КПТ по шкале «настроение», включающей симптомы, которые различались («сниженное настроение») и не различались («работа и хобби» и «заторможенность») по эффекту терапии в исследовании L. Boschloo et al. [9]. Эта комбинация данных подчеркивает важность как достаточной статистической мощности, так и фокуса на отдельных симптомах в исследовании эффективности лечения. Хотя J.C. Fournier et al. не выявили никаких различий в подшкалах когнитивных и аффективных симптомов, они установили, что КПТ была более эффективной, чем АД в улучшении атипично-вегетативных симптомов [9].

Прямые и косвенные симптом-специфические эффекты лечения АД в сравнении с КПТ

Четыре из пяти симптом-специфических эффектов оказались прямыми («чувство вины», «суицидальные идеи», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы») и, следовательно, независимыми от каких-либо других прямых или косвенных эффектов приема АД в сравнении с КПТ. Эффект на «сниженное настроение» был косвенным, что означает, что более выраженное улучшение отмечалось только у тех больных, которые имели большее улучшение других симптомов при использовании АД в сравнении с КПТ. Сеть также обнаружила, что, несмотря на вариант лечения, пациенты склонны сообщать об одновременном улучшении одинаковых симптомов.

Определение пациентов, которые с большей вероятностью получат пользу от АД, чем КПТ

В целом АД были более эффективны в улучшении симптомов «сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы», чем КПТ. То есть пациенты, изначально страдающие от этих пяти симптомов, получат больше пользы от лечения АД, чем КПТ. Кроме того, только лица с максимальными баллами по этим пяти симптомам показали значимое улучшение общей тяжести депрессии после приема АД по сравнению с КПТ. Для пациентов с меньшими баллами по этим симптомам АД и КПТ, напротив, были одинаково эффективны.

Выводы

Исследование показало, что АД были более эффективны в улучшении пяти, но не других 12 симптомов депрессии, чем КПТ. Хотя пять симптом-специфических эффектов были малыми, все специфические симптомы (в частности, «суицидальные мысли») являлись клинически значимыми. Кроме того, предварительный анализ продемонстрировал, что эта информация может быть полезна для «персонализированной психиатрии». Так, основываясь на симптоматике до начала лечения, будет возможность определить тех пациентов, которые с большей вероятностью получат пользу от лечения АД, чем КПТ, а также тех, для кого оба вида лечения будут одинаково эффективными.

Авторы считают, что подобный симптом-ориентированный подход может стать шагом вперед в исследованиях эффективности лечения, и призывают других исследователей применять его при изучении других вариантов терапии и/или при рассмотрении иных показателей.

Список литературы находится в редакции

ВІНОКСИН® ФОРТЕ

ПОТРІЙНА СИЛА ДІЇ В ПОКРАЩЕННІ КРОВООБІГУ МОЗКУ

Вінoксин® Форте (Vinoxin® Forte)
за ТУ У 10.8-30117001-006:2019

1 капсула містить сухі екстракти: барвінку малого – 10 мг, омели білої – 32 мг, гінкго білоба 80 мг.

Склад: активні речовини: сухий екстракт трави барвінку малого (Vinca minor) 4:1, сухий екстракт стеблів з квітами омели білої (Viscum Album L.) 4:1, сухий екстракт листя гінкго білоба (Ginkgo Biloba) 24/6/5 (містить 24 % гінкофлавонів, 6 % терпенолактонів); допоміжні речовини: наповнювачі: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кальцію карбонат; антизлежувачі: кремнію діоксид колоїдний безводний, кремнію діоксид колоїдний водний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид, заліза оксид жовтий, патентований синій V, хіноліновий жовтий. **Рекомендації до споживання:** комплексна дія Вінoксин® Форте на систему кровообігу обумовлена сукупним ефектом комбінації натуральних екстрактів барвінку, омели та гінкго білоба. Біологічно активні речовини рослин, що входять до складу Вінoксину® Форте, сприяють: підтримці нормального серцевого, мозкового та периферичного кровообігу; стабілізації АТ; оптимальної в'язкості крові, для покращення забезпечення киснем та метаболізму у тканинах головного мозку, серця, кінцівок та внутрішніх органів. Флавоноїди гінкго білоба у складі дієтичної добавки гальмують процеси старіння клітин, сприяють підсиленню функції пам'яті та концентрації, запобігають запамороченню. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем! **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запивати достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 1 капсулі 2 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** визначає лікар індивідуально. **Застереження до споживання:** дієтична добавка Вінoксин® Форте призначена лише для дорослих. Особи, що приймають будь-які ліки, повинні вживати Вінoксин® Форте за умови медичного нагляду. Вживання дієтичної добавки протипоказано при індивідуальній чутливості до її компонентів, у дитячому віці до 18 років, під час вагітності та лактації, при гострій стадії геморагічного інсульту; тяжкої ішемічної хворобі серця; тяжких формах аритмій. З обережністю вживати при схильності до кровотечі, складові продукту зменшують в'язкість крові. Особи з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні радитися з лікарями. Дієтична добавка Вінoксин® Форте не призначена для лікування, не повинна застосовуватися як заміна повноцінному раціону харчування. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом.

1. Фітотерапія в кардіології: навч.посібник / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2017. — 470 с. **2.** Результаты многоцентрового исследования побочных эффектов комбинированного препарата Цефавора®. Новости медицины и фармации. 2011р. N 388 — С. 21–24.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

acino

UA-VINF-IMI-022020-010

С.М. Стаднік, д. мед. н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Немедикаментозні підходи до профілактики та лікування когнітивних розладів

С.М. Стаднік

Найтяжча хвороба у світі – це звичка думати. Вона невиліковна
Еріх Марія Ремарк

Профілактика деменції – актуальна проблема медицини і суспільства загалом. На даний час у світі на цю патологію страждають близько 20 млн осіб. У зв'язку з постарінням населення кількість випадків деменції щороку збільшується, призводячи до суттєвих економічних втрат, які пов'язані з необхідністю лікування хворих і догляду за ними [8, 19, 50]. Якщо будь-який метод профілактики уповільнить розвиток деменції на один рік, її частота знизиться на 7-10%, на п'ять років – 40-50% [1, 77].

Значна поширеність когнітивних розладів (КР) диктує потребу в максимально ранньому їхньому виявленні й створенні ефективних методів патогенетичної та симптоматичної терапії. У лікуванні та профілактиці КР оптимальним є поєднання медикаментозних і немедикаментозних підходів. Наразі активно вивчаються методи профілактики деменції, що ґрунтуються на зміні способу життя, лікуванні артеріальної гіпертензії, ослабленні оксидативного стресу й запалення, корекції гормональних і метаболічних порушень.

Особливої актуальності немедикаментозні стратегії набувають на початкових стадіях когнітивного дефіциту [4]. До немедикаментозних методів профілактики й лікування КР належать: дієта, фізичні вправи, когнітивний тренінг (зокрема когнітивна стимуляція), психологічні та поведінкові методи корекції (окрема увага приділяється нормалізації сну, арт-терапії, музикотерапії), психотерапевтичні підходи, медитація та йога.

Можливими механізмами дії немедикаментозних методів лікування є нейрогенез, синаптогенез, перенавчання нейронів, ангіогенез [7, 39]. У дослідженнях, проведених співробітниками Інституту передових наук і технологій Бекмана Університету Іллінойсу (США), було показано, що ці процеси активуються при когнітивній діяльності, особливо навчанні новим навичкам [12-15]. Таким чином, щоденна когнітивна діяльність і навчання сприяють створенню нових та збереженню вже наявних нейрональних мереж, збільшуючи когнітивний резерв людини і запобігаючи розвитку КР.

Харчування

Оптимізація харчування активно обговорюється як можлива стратегія запобігання розвитку або зниження темпів прогресування КР. Численні ретроспективні спостереження свідчать про ймовірний сприятливий вплив вітамінів груп В і Е, ненасичених жирних кислот, обмеження калорійності раціону на когнітивні функції. У свіжих фруктах і овочах містяться антиоксиданти, що послаблюють процеси оксидативного стресу, який має велике значення для розвитку нейродегенеративного процесу. Вживання свіжих фруктів і овочів може бути ефективнішим, ніж приймання тільки вітамінів [25]. Проте дані інтервенційних проспективних досліджень суперечливі та далеко не завжди підтверджують нейропротективний ефект того чи іншого нутрієнта [61].

Проведено кілька досліджень, присвячених впливу харчування з високим вмістом антиоксидантів, поліненасичених жирних кислот на розвиток КР. Відзначено, що таке харчування поєднується з уповільненням розвитку КР і зниженням частоти появи хвороби Альцгеймера (ХА). Так, спостереження за 3700 літніми особами впродовж шести років показало, що включення у раціон великої кількості овочів поєднується зі зменшенням ризику виникнення КР [49]. Проте у хворих на ХА насичене антиоксидантами харчування не дає істотного позитивного результату [25]. Можливо, сприятливий ефект антиоксидантів послаблює процеси оксидативного стресу, що проявляється переважно у здорових людей (без КР) і не чинить істотного впливу при загибелі великої кількості нейронів у разі ХА [6].

Середземноморська дієта, у складі якої велика кількість антиоксидантів, поліненасичених жирних кислот, асоційована зі зниженням частоти розвитку ХА, помірного КР (ПКР) і деменції [57-58]. Проте механізми, за якими середземноморська дієта може запобігти появі ХА і прогресуванню КР, досі незрозумілі. Певною мірою це пов'язано зі зниженням частоти інсульту, серцево-судинних захворювань, які є чинниками ризику КР, а також зменшенням процесів запалення і метаболічних порушень у головному мозку [30]. Так, у дослідженні PREDIMED, де вивчали 522 пацієнтів із високим ризиком судинних подій протягом 4,8 року, було показано, що середземноморська дієта з обов'язковим включенням у раціон оливкового масла або горіхів сприяла поліпшенню когнітивних функцій за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) і тестом малювання годинника [4, 47].

Відзначено, що помірне вживання вина (250-500 мл/добу) поєднується зі зменшенням ризику розвитку деменції порівняно зі значнішим вживанням алкоголю чи відмовою від нього [6, 40].

Регулярна рухова активність

Регулярна фізична активність становить основу здорового способу життя і може перешкоджати розвитку деменції внаслідок зменшення маси тіла, зниження артеріального тиску, підвищення толерантності тканин до глюкози, кровопостачання головного мозку тощо. Відзначено, що чим нижча фізична активність, тим значніша втрата нейронів гіпокампу в літніх осіб [22]. Експериментальні дослідження на тваринах показують, що зростання фізичної активності сприяє збільшенню товщини кори головного мозку та іншим змінам, які можуть уповільнити розвиток деменції [6, 23].

Численні дослідження продемонстрували, що регулярні фізичні вправи дозволяють літній людині довше зберігати розумову і соціальну активність, а також попереджають розвиток КР. Окрім стимуляції нейрогенезу, синаптогенезу й нейронального навчання, регулярні фізичні навантаження стимулюють ангіо- і артеріогенез, тобто сприяють розвитку нової капілярної мережі та збільшенню діаметра вже наявних судин. Таким чином, спостерігаються покращення мозкового кровообігу та формування більшого споживання поживних речовин і кисню мозком [59].

Вплив фізичної активності на ризик КР і деменції проаналізували S. Guure et al. [31]. Вони вивчали результати 45 проспективних спостережень тривалістю від 1 до 28 років, в яких брали участь 117 410 пацієнтів. Отримані дані показали, що активний у фізичному плані спосіб життя асоційований зі зниженням ризику деменції на 21-24%, що статистично достовірно. Ці відомості узгоджуються з низкою інших досліджень [4, 16, 32, 62, 73]. Однак деяким авторам не вдалося довести нейропротективного впливу фізичної активності щодо КР. Передбачається, що профілактичний ефект фізичної активності пов'язаний зі стимуляцією вироблення церебральних нейротрофічних факторів, що уповільнює прогресування нейродегенеративного процесу [38, 42, 48].

Проспективне спостереження за 5925 жінками віком ≥65 років, які не мали КР на момент включення у дослідження, показало, що через 6-8 років зниження когнітивних функцій залежало від фізичної активності за даними MMSE [79]. Відповідно до інтенсивності фізичної активності, пацієнток було розподілено на чотири групи; частота зниження когнітивних функцій у жінок із максимальною, високою, середньою і низькою активністю склала 17, 18, 22 і 24% відповідно [6]. Згідно з даними спостереження за 1740 пацієнтами віком ≥65 років протягом шести років, регулярна фізична активність поєднувалася зі зменшенням частоти розвитку деменції [6, 41].

S. Colcombe et al. провели метааналіз 18 досліджень, присвячених впливу фізичних вправ на стан когнітивних функцій у літніх пацієнтів [22]. Усіх учасників розділили на три групи: 55-65, 66-70 і >71 рік. Добровольці виконували як аеробні, так і силові вправи. Метааналіз показав, що найкращий ефект щодо когнітивних функцій був досягнутий у хворих віком 66-70 років, що регулярно виконували аеробні вправи. При цьому тривала і регулярна фізична активність виявилася ефективнішою, тоді як короткочасні й епізодичні фізичні вправи не мали істотного впливу на стан когнітивних функцій пацієнтів.

Опублікований метааналіз 12 досліджень, присвячених оцінці впливу фізичної активності на стан пізнавальних функцій 754 осіб віком від 55 років, які не мали когнітивного зниження [81]. Було показано, що регулярна фізична активність жодним чином не корелювала з когнітивним рівнем. Автори дослідження припустили, що отримані результати можуть бути наслідком особливостей вибірки; у пацієнтів старшого віку із когнітивним зниженням при більших фізичних навантаженнях можуть бути отримані інші дані.

Крім профілактики розвитку КР, регулярна рухова активність використовується з метою полегшення вже наявних у пацієнта КР (так званий моторний тренінг). Так, L. Baker et al. провели дослідження оцінки ефективності аеробного моторного тренінгу в терапії хворих на ХА [10]. Загалом було включено 33 пацієнти віком від 55 до 85 років з амнестичними ПКР. Учасники основної групи виконували високоінтенсивні аеробні вправи, контрольної – переважно на розтягування. Проведене дослідження показало, що 6-місячне виконання аеробних вправ чинило залежний від статі ефект на когнітивні функції, метаболізм глюкози, стан гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. У жінок відбулися поліпшення виконання безлічі тестів на функції регулювання і контролю когнітивної діяльності, утилізації глюкози клітинами, зниження рівня інсуліну натще у плазмі крові, зміна концентрації кортизолу та мозкового нейротрофічного фактора. У чоловіків аеробні вправи підвищували рівень інсуліноподібного фактора росту I у плазмі та сприятливо діяли тільки на виконання частини В тесту стеження. Незалежно від статі і віку пацієнтів, вплив аеробних навантажень на когнітивні функції був достовірно більшим порівняно з іншими типами фізичної активності.

T. Suzuki et al. внаслідок оцінки впливу мультикомпонентних фізичних вправ на стан когнітивних функцій в осіб із початковими проявами ХА виявили, що фізичні вправи підвищували або, принаймні, підтримували когнітивні функції пацієнтів [68]. Так, у хворих основної групи не було відзначене прогресування КР протягом 12 місяців спостереження.

Проте навіть за наявності великої кількості досліджень, в яких було показано ефективність фізичної активності щодо уповільнення КР, не можна вважати повністю доведеним, що регулярні заняття запобігають розвитку деменції. Це пов'язано з методичними труднощами проведення подібних досліджень і об'єктивної оцінки рухової активності, необхідністю тривалого спостереження тощо. На додачу, відсутні великі рандомізовані випробування, що продемонстрували б зниження частоти розвитку деменції при збільшенні фізичних навантажень. Тому потрібні додаткові дослідження у цьому напряму.

Залишаються не до кінця зрозумілими рекомендації, що стосуються тривалості, інтенсивності й характеру фізичних навантажень. Встановлено, що літнім людям із/без КР показано регулярну фізичну активність: прогулянки не менш ніж 30 хвилин три рази на тиждень або аеробні вправи і заняття спортом [22].

Когнітивний тренінг

Серед немедикаментозних методів лікування і профілактики КР рекомендованим та досить часто використовуваним є когнітивний тренінг (КТ), який називають «фітнесом для мозку». КТ являє собою спеціальні програми й методики, що дозволяють тренувати пам'ять, увагу та інші когнітивні складові, підтримувати наявні когнітивні здібності, а також розвивати ті пізнавальні функції, які знаходяться на низькому рівні. Окремий напрям КТ – навчання родичів стратегіям, які дозволяють компенсувати втрачені пізнавальні здібності пацієнтів із деменцією [7].

Виділяють два типи КТ – компенсаторний і відновний [55]. Основним завданням компенсаторного КТ є підтримання або поліпшення існуючого рівня пізнавальних функцій загалом. Найчастіше використовують методики, що полегшують запам'ятовування і відтворення інформації, як-то візуалізація, підказки, розподіл за категоріями, а також методи, здатні підвищити рівень довільної уваги та мотивації (наприклад, виконання завдань із заохоченням за певний час). Основна мета відновного КТ – повернення втраченої або нормалізація зниженої когнітивної функції. Компенсаторний КТ хворий часто виконує самостійно або за допомогою родичів (особи, яка доглядає). Відновний КТ розробляється індивідуально для кожного пацієнта після проведення нейропсихологічного дослідження. Найчастіше його виконує лікар або нейропсихолог [7].

Ефективність КТ доведено у багатьох дослідженнях. D.I. Sitzer et al. провели метааналіз 17 опублікованих досліджень, присвячених КТ у хворих на ХА [60]. Було показано, що КТ дієвий у пацієнтів на початкових стадіях ХА у поєднанні з препаратами базисної симптоматичної терапії. Порівняльний аналіз продемонстрував, що кращої ефективності при ХА можна досягти у разі застосування відновного КТ [7].

R. Kawashima et al. оцінили можливості КТ у хворих на ХА порівняно з пацієнтами із судинною деменцією (СД) [37]. Завдання були однаковими для осіб із ХА і СД та стосувалися переважно так званої робочої пам'яті: пацієнт мав прочитати оповідання, переказати його і розв'язати арифметичні завдання. Всі учасники отримували препарати базисної симптоматичної терапії у стабільних дозах. Пацієнти основної групи, крім медикаментозного лікування, займалися за описаним вище алгоритмом близько 15 хв на день, 3-5 днів на тиждень. Проведене дослідження показало, що навіть недовгі заняття корисні для осіб із деменцією: через шість місяців у пацієнтів основної групи сума балів за MMSE збільшилася з 15,8 до 18,2, тоді як у хворих контрольної групи, які отримували тільки фармакотерапію, відзначалося зниження загального середнього показника на 2,5 порівняно з початковим рівнем. Відмінності між виразністю КР у пацієнтів основної та контрольної груп досягали статистичної достовірності, водночас при включенні у дослідження учасники основної та контрольної груп були зіставні за тяжкістю КР. У групі КТ позитивний результат був досягнутий щодо когнітивних функцій, які піддавалися тренуванню, а також тих, які не тренували цілеспрямовано. Цю особливість динаміки КР у хворих після відновного КТ автори вважали надзвичайно корисною для реабілітації осіб із КР різного ступеня виразності та назвали «ефектом перенесення».

Проведені нейрофізіологічні дослідження демонструють, що систематичний КТ не тільки стимулює нейрогенез, синаптогенез, нейрональне навчання, але й приводить до низки інших змін функціональної активності мозку [11]. Дослідження K.I. Erickson et al. показало, що у пацієнтів під час і після проведення КТ відзначається збільшення метаболізму глюкози, переважно домінантної вентролатеральної префронтальної кори [28].

Окрім того, подібні результати були отримані J. van Paasschen et al. при вивченні 19 осіб [70]. Усі хворі страждали на ХА і отримували препарати базисної симптоматичної терапії у стабільній дозі не менш ніж три місяці. Пацієнти основної групи, крім медикаментозного лікування, застосовували КТ.

Час виконання КТ в учасників основної групи становив одну годину кілька разів на тиждень протягом восьми тижнів. Пацієнти контрольної групи отримували релаксаційну терапію такої ж схеми і тривалості.

Порівняльний аналіз, проведений через вісім тижнів, показав, що у хворих основної групи при проведенні функціональної нейровізуалізації з когнітивним навантаженням (пацієнтам показували фотографії відомих людей із правильно і неправильно підписаними іменами) відзначалося посилення активності нейронів лівої середньої лобної звивини, острівця, кутової звивини та префронтальної лобової кори із двох сторін, базальних гангліїв зліва, а також правої поясної звивини. Суб'єкти контрольної групи виконували завдання достовірно гірше, при цьому у них мало місце зниження активності усіх відділів кори, що також відрізняло їх від таких основної групи.

Відповідно до проведених досліджень, КТ ефективний в осіб із ПКР. S. Boripuntakul et al. провели дослідження ефективності КТ у пацієнтів із початковими стадіями ХА. Загалом було включено 10 учасників з амнестичним варіантом ПКР [17]. Пацієнтів випадковим чином рандомізували в основну і контрольну групи. Хворі основної групи отримували 18 сесій КТ протягом шести тижнів. Порівняльний аналіз, виконаний через шість тижнів, продемонстрував, що у суб'єктів основної групи відзначалося достовірне поліпшення пам'яті, уваги, виконавчих функцій. Рівень когнітивного функціонування у пацієнтів контрольної групи не змінився.

Подібні результати при оцінці ефективності КТ в осіб із ПКР показані також в інших дослідженнях [18, 66, 52]. Таким чином, КТ може бути корисний не тільки для поліпшення пізнавальних функцій пацієнтів, але й як метод зниження швидкості прогресування захворювання.

M. Martin et al. провели аналіз ефективності КТ у пацієнтів із ПКР і здорових літніх осіб [47]. До нього увійшли дослідження, виконані з січня 1970 по вересень 2007 рр. Було показано, що КТ, який включав завдання на тренування пам'яті, позитивно впливав на стан когнітивних функцій в осіб із ПКР та здорових людей похилого віку.

Один із напрямів дослідження можливостей КТ при КР – створення загального уніфікованого протоколу тренінгу або хоча б використання схожих методик.

Когнітивна стимуляція

Когнітивна стимуляція (КС) – один із варіантів КТ, який виконує лікар або нейропсихолог [25, 81]. У сесії бере участь пацієнт із деменцією, його родич або особа, що доглядає. Обговорюються проблеми орієнтації у місці, часу, власній особистості, особливості поведінки хворого. Далі лікар пояснює родичу або доглядальнику з чим, імовірно, пов'язані проблеми поведінки пацієнта й разом із ним досліджує можливості та стратегії їхнього подолання. Так, однією з частих причин розвитку агресії у хворих на ХА є систематичне нагадування родичами про наявні у нього порушення пам'яті («ти знову поклав цю річ сюди, я стільки разів просила тебе цього не робити, але ти знову забув»). З огляду на збереження критики пацієнта до наявних у нього розладів пам'яті, це спричиняє спроби захистити себе через несприйняття або агресію щодо особи, яка здійснює догляд. Таким чином, одне із завдань КС – створення для хворого оптимальної якості життя з урахуванням наявного в нього когнітивного рівня [7].

Друга мета КС – забезпечення достатньої соціальної активності для пацієнта з огляду на виразність його КР. Хворому та доглядальнику пропонують виконувати різні неспецифічні завдання, як-то відгадування кросвордів, читання книг, газет, журналів, спільний перегляд кінофільмів, гра в доміно, карти, в'язання, шиття, туризм, відвідування виставок. Обговорюються можливості виконання будь-якої активності, подолання потенційних труднощів, обираються варіанти, оптимальні для пацієнта [7].

Пацієнти, які пройшли курс КС, переважно підкреслюють її важливість, зокрема щодо розуміння труднощів, які виникають при виконанні простих побутових завдань і дій, та створення ефективної стратегії їхнього подолання. Проведені дослідження показують, що результатом КС є поліпшення якості життя хворого, а також його настрою і пам'яті [5, 81].

B. Woods et al. опублікували аналіз 15 досліджень, присвячених ефективності КС [79]. У них сумарно взяли участь 718 пацієнтів із деменцією легкого та помірного ступеня тяжкості, при цьому 407 склали основну групу, 311 – контрольну. Всі хворі отримували препарати базисної симптоматичної терапії у стабільних дозах. Відповідно до проведеного метааналізу, крім впливу на якість життя, КС також чинила сприятливу дію на пам'ять і розумові функції учасників. Можливо, позитивна динаміка когнітивних функцій – результат зниження тривоги пацієнта внаслідок поліпшення його взаємодії з родичами та особою, що доглядає.

Психотерапія

Відомо, що тривога і депресія чинять негативний вплив на когнітивні функції хворих незалежно від тяжкості КР. З огляду на це можна припустити, що психотерапія – один з обов'язкових методів для поліпшення стану осіб із когнітивною дисфункцією. Однак слід зазначити, що дієвість психотерапії було доведено тільки у пацієнтів із ПКР. За результатами пілотних рандомізованих контрольованих досліджень, не отримано достовірних доказів ефективності цього методу в осіб із деменцією [3, 7, 65].

Медитація та йога

За даними низки дослідників, техніки медитації або йога також чинять позитивний вплив на стан пізнавальних функцій. R.E. Wells et al. вивчали ефект медитативних технік на когнітивну сферу в літніх пацієнтів [76]. У дослідження були включені 14 учасників віком від 55 до 90 років, тривалість спостереження становила вісім тижнів. Дослідження показало, що на тлі регулярних медитацій у пацієнтів було зафіксоване збільшення функціональних зв'язків між корою задньої частини поясної звивини, білатеральною медіальною префронтальною корою і лівим гіпокампом [7].

Згідно із проведеними дослідженнями, зняття стресу шляхом медитативного зосередження, а також стандартні медитації усвідомленості й інтервенція йогою позитивно корелюють із щільністю сірої речовини гіпокампа у здорових дорослих [35, 36, 44]. Крім того, у пацієнтів, які тривалий час медитують, відзначається достовірно більший обсяг гіпокампа порівняно з особами відповідного віку, що входять до контрольної групи [46, 75].

Якість сну

Відомо, що пацієнти, які тривалий час страждають на безсоння, мають достовірно вищий ризик виникнення КР. Недостатня якість або кількість сну чинить негативний вплив на розвиток нейродегенеративних і судинних КР. Під час сну відзначається зниження частоти серцевих скорочень, дихання, рівня артеріального тиску, цукру, а також збільшення кліренсу амілоїдного білка. Таким чином, дефіцит сну спричиняє розвиток зворотних процесів, зростання швидкості амілоїдогенезу і формування судинних чинників ризику або підвищення виразності вже наявних серцево-судинних розладів [2, 7, 9, 27, 30, 54, 77].

Музикотерапія

Згідно з оглядом A.C. Vink et al., у роботі з пацієнтами, що страждають на КР, доцільно використовувати активну і рецептивну музикотерапію [71]. У першому випадку хворий втягується у музичну діяльність (співає, грає на музичному інструменті, імпровізує, танцює), у другому – слухає (композиції виконує або відбирає терапевт). Музикотерапія має високу ефективність при КС [73]. На додаток, слід зазначити вплив музики на виразність тривоги й депресії. Аналіз дії хорового співу щодо стану когнітивних і емоційних функцій показав, що цей вид хобі знижує прояви депресії, тривоги й одночасно підвищує рівень мотивації, цілеспрямованість та якість життя у пацієнтів із деменцією [7, 21, 55, 71, 77].

Арт-терапія

Ефективність арт-терапії описано в осіб із хронічними захворюваннями, онкологічною патологією, у лікуванні посттравматичного стресового розладу [20, 29, 35, 45, 68]. За даними деяких авторів, така методика має позитивний вплив на стан когнітивних функцій і поведінку пацієнтів із деменцією, покращує самооцінку, здатність до спілкування, зменшує тривогу і депресію [3, 6, 34, 37, 47, 53, 57, 64, 67, 72].

Висновки

Таким чином, на даний час активно вивчаються різні можливі напрями профілактики деменції. В арсеналі клініцистів, які займаються веденням пацієнтів із КР, є досить велика кількість медикаментозних і немедикаментозних методів терапії, що вже довели свою ефективність у багатьох дослідженнях. Немедикаментозні методи, зокрема консультації з дієтологом, регулярні силові й аеробні фізичні вправи, сеанси КТ, відіграють важливу роль у попереджанні розвитку деменції та уповільненні темпів прогресування зниження когнітивного функціонування. Проте їх не слід розглядати як альтернативу фармакологічним методам. Тільки комплексний підхід до менеджменту таких хворих, що поєднує в собі медикаментозні й немедикаментозні методи лікування, а також роботу з родичами, дає дійсно хороший результат – сповільнює прогресування захворювання, а часто й поліпшує когнітивні функції.

Література

1. Бачинская Н.Ю. Когнитивные нарушения и их коррекция при старении / Н.Ю. Бачинская // Здоров'я України. Тематичний номер «Неврологія, Психіатрія, Психотерапія». – 2016. – № 4 (39). – 10 с.
2. Боголепова А.Н. Нарушения сна и болезнь Альцгеймера / А.Н. Боголепова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Vol. 10 (1). – С. 74-77.
3. Волель Б.А. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах / Б.А. Волель, Д.С. Петелин, Р.В. Ахапкин, А.А. Малютина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10 (1). – Р. 78-82.
4. Захаров В.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 27-33.
5. Менделевич Е.Г. Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств / Е.Г. Менделевич // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10 (3). – С. 129-134.
6. Парфенов В.А. Профилактика болезни Альцгеймера / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 3. – С. 8-13.
7. Преображенская И.С. Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений / И.С. Преображенская, Д. Фанталис, С.А. Абдышова, А.А. Киндарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № 11. – С. 68-77.
8. Яхно Н.Н. Деменции / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров. – М.: Мед-пресс-информ. – 2011. – 272 с.
9. Alfano C.A. Sleep problems and their relation to cognitive factors, anxiety, and depressive symptoms in children and adolescents / C.A. Alfano, A.H. Zakem, N.M. Costa // Depress Anxiety. – 2009. – Vol. 26. – P. 503-512.
10. Baker L. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A Controlled Trial / L. Baker, L. Frank, K. Foster-Schubert // Arch Neurol. – 2010. – Vol. 67 (1). – P. 71-79.
11. Belleville S. Biomarkers of cognitive training effects in aging / S. Belleville, L. Bherer // Curr Transl Geriatric Exp Gerontol Rep. – 2012. – Vol. 1. – P. 104-110.
12. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. PERFORM Centre and Psychology Department, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada / L. Bherer // Ann NY Acad Sci. – 2015. – Vol. 1337. – P. 1-6.
13. Bherer L. Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: application to attentional control / L. Bherer, A.F. Kramer, M.S. Peterson // Acta Psychol. – 2006. – Vol. 123. – P. 261-278.
14. Bherer L. Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? / L. Bherer, A.F. Kramer, M.S. Peterson // Psychol Aging. – 2005. – Vol. 20. – P. 695-709.
15. Bherer L. Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood / L. Bherer, A.F. Kramer, M.S. Peterson // Exp Aging Res. – 2008. – Vol. 34. – P. 1-32.
16. Blondell S.J. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / S.J. Blondell, R. Hammersley-Mather, J.L. Veerman // BMC Public. Health. – 2014. – Vol. 14. – 510 p.
17. Boripuntakul S. Short-Term Effects of Cognitive Training Program for Individuals with Amnestic Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. 2nd ed. Taylor & Francis, UK / S. Boripuntakul, S. Kothan, P. Methapatara. – 2012. – P. 138-149.
18. Brickman A.M. Cognitive and Brain reserve. In: Depp C.A., Jeste D. eds. Successful Cognitive and Emotional Aging / A.M. Brickman, K.L. Siedlecki, Y. Stern // Arlington, USA: American Psychiatric Publishing, Inc. – 2010. – P. 157-172.
19. Brookmeyer R. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset / R. Brookmeyer, S. Gray, C. Kawas // Am J Public. Health. – 1998. – Vol. 88. – P. 1337-1342.
20. Chancellor B. Art Therapy for Alzheimer's Disease and Other Dementias / B. Chancellor, A. Duncan, A. Chatterjee // J Alzheimer's Dis. – 2014. – Vol. 39. – P. 1-11.
21. Chu H. The impact of group music therapy on depression and cognition in elderly persons with dementia: a randomized controlled study / H. Chu, C.Y. Yang, Y. Lin // Biol Res Nurs. –2014. – Vol. 16. – P. 209-217.
22. Colcombe S. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a metaanalytic study / S. Colcombe, A.F. Kramer // Psychol. Scienc. – 2003. – Vol. 14. – P. 125-130.
23. Cotman C.W. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation / C.W. Cotman, N.C. Berchtold, L.-A. Christie // Trends in Neuroscienc. – 2007. – Vol. 30. – P. 464-472.
24. Cruz T.J.P. Cognitive stimulation for older people with Alzheimer's disease performed by the caregiver / T.J.P Cruz, S.P.C. Sa, M.C. Lindolpho, C.P. Caldas // Rev Bras Inform. – 2015. – Vol. 68 (4). – P. 450-456.
25. Del Parigi A. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia / A. Del Parigi, F. Panza, C. Capurso // Brain Res Bull. – 2006. – Vol. 69. – P. 1-19.
26. Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement / S. Diekelmann // Front Syst Neurosci. – 2014. – Vol. 8. – 46 p.
27. Erickson K.I. Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry / K.I. Erickson, S.J. Colcombe, R. Wadhwa // Neurobiol Aging. – 2007. – Vol. 28. – P. 272-283.
28. Geue K. An overview of art therapy interventions for cancer patients and the results of research / K. Geue, H. Goetze, M. Buttstaedt // Complement Ther Med. – 2010. – Vol. 18. – P. 160-170.
29. Goder R. Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia / R. Goder, P.C. Baier, B. Beith // Schizophrenia Res. – 2013. – Vol. 144. – P. 153-154.
30. Gu Y. Mediterranean Diet, Inflammatory and Metabolic Biomarkers, and Risk of AlzheimerXs Disease / Y. Gu, J.A. Luchsinger, Y. Stern // J Alzheimer Dis. – 2010. – Vol. 22 (2). – P. 483-492.
31. Guire C.B. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia and its subtypes: meta-analysis of prospective studies / C.B. Guire, N.A. Ibrahim, M.B. Adam, S.M. Said // Biomed Res Int. – 2017. – 924 p.
32. Hamer M. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence / M. Hamer, Y. Chida // Psychological Medicine. – 2009. – Vol. 39 (1). – P. 3-11.
33. Hattori H. Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients / H. Hattori, C. Hattori, C. Hokao // Geriatr. Gerontol. Int. – 2011. – Vol. 11. – P. 431-437.
34. Hogan S. Healing Arts: The history of art therapy. – London: Jessica Kingsley Publishers, 2001.
35. Kabat-Zinn J. Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness. – New York: Random House, 1990.
36. Kahn-Denis K.B. Art therapy with geriatric dementia clients / K.B. Kahn-Denis // Art Ther J Am Art Ther Assoc. – 1997. – Vol. 14. – P. 194-199.
37. Kawashima R. Mental Exercises for Cognitive Function: Clinical Evidence / R.J. Kawashima // Prev Med Public Health. – 2013. – Vol. 46. – P. 522-527.
38. Kishimoto H. The longterm association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study / H. Kishimoto, T. Ohara, J. Hata // European Journal of Epidemiology. – 2016. – Vol. 31 (3). – P. 267-274.
39. Kolb B. Principles of neuroplasticity and behavior. In: Stuss D, Winocur G, Robertson I, eds. Cognitive Neurorehabilitation: Evidence and Application / B. Kolb, R. Gibb / 2nd ed. NY, USA: Cambridge University Press, 2008. – P. 6-21.
40. Larrieu S. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort / S. Larrieu, L. Letenneur, C. Helmer // J Nutr Health Aging. – 2004. – Vol. 8. – P. 150-154.
41. Larson E.B. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older / E.B. Larson, L. Wang, J.D. Bowen // Ann Intern Med. – 2006. – Vol. 144. – P. 73-81.
42. Laurin D. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons / D. Laurin, R. Verreault, J. Lindsay, K. MacPherson, K. Rockwood // Archives of Neurology. – 2001. – Vol. 58 (3). – P. 498-504.
43. Lazar S.W. Functional brain mapping of the relaxation response and meditation / S.W. Lazar, G. Bush, R.L. Gollub // Neuro Report. – 2000. – Vol. 11. – P. 1581-1585.
44. Lomo T. The discovery of long-term potentiation / T. Lomo // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2003. – Vol. 358 (1432). – P. 617-620.
45. Luders E. The underlying anatomical correlates of long-term meditation: Larger hippocampal and frontal volumes of gray matter / E. Luders, A.W. Toga, N. Lepore // Neuroimaging. – 2009. – Vol. 45. – P. 672-678.
46. Martin M. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment / M. Martin, L. Clare, A.M. Altgassen // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – Vol. 1. – P. 62-70.
47. Martinez-Lapiscina E.H. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial / E.H. Martinez-Lapiscina, P. Clavero, E. Toledo, R. Estruch, J. Salas-Salvado, B. San Julian, A. Sanchez-Tainta, E. Ros, C. Valls-Pedret, M.A. Martinez-Gonzalez // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2013. – Vol. 84 (12). – P. 1318-1325.
48. Morgan G.S. Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in caerphilly, South Wales and a meta-analysis / G.S. Morgan, J. Gallacher, A. Bayer, M. Fish, S. Ebrahim, Y. Ben-Shlomo // Journal of Alzheimer's Disease. – 2012. – Vol. 31 (3). – P. 569-580.
49. Morris M.C. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change / M.C. Morris, D.A. Evans, C.C. Tangney // Neurology. – 2006. – Vol. 67. – P. 1370-1376.
50. O'Brien J. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia / J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson. – London, New York: Martin Dunitz. – 2004. – 420 p.
51. Palmer K. Differential evolution of cognitive impairment in non-demented older persons / K. Palmer, H-X. Wang, L. Backman // Am.J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 436-442.
52. Peisah C. Creative solutions for severe dementia with BPSD: A case of art therapy used in an inpatient and residential care setting / C. Peisah, G. Lawrence, S. Reutens // Int Psychogeriatric. – 2011. – Vol. 23. – P. 1011-1013.

Повний список літератури, що включає 81 пункт, знаходиться в редакції

Лечение пациентов с болезнью малых сосудов мозга: потенциал применения Цеброфита

В марте 2020 года в Харькове прошла научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной неврологии». Возможный потенциал применения Цеброфита, экстракта герициума, в лечении пациентов с болезнью малых сосудов мозга представил в рамках мероприятия заведующий отделом сосудистой патологии головного мозга и реабилитации Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, д. мед. н., профессор Владислав Николаевич Мищенко.

В.Н. Мищенко

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) остаются наиболее важными медико-социальными патологиями современного общества. Количество случаев наиболее тяжелой формы ЦВЗ неуклонно увеличивается с каждым годом, равно как и затраты, связанные с лечением и реабилитацией таких больных. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 17,3 млн случаев мозгового инсульта (МИ). На планете проживает более 62 млн людей с последствиями МИ. К своей привычной жизни после перенесенного МИ возвращаются только 10-20% человек, у остальных качество жизни значительно ухудшается, причиной чего становятся двигательные и сенсорные расстройства, а также формирование когнитивного дефицита от легкой и средней степени выраженности вплоть до деменции. Частой причиной развития МИ является болезнь малых сосудов мозга (БМС).

Термином «болезнь малых сосудов мозга» обозначают группу патологических процессов различной этиологии, сопровождающихся повреждением мелких перфорирующих артерий, артериол, венул и капилляров, которые обеспечивают кровоснабжение глубоких структур головного мозга (ГМ). Поскольку малые сосуды пока невозможно визуализировать *in vivo*, основным методом определения этой патологии является нейровизуализация.

В качестве маркеров БМС были приняты паренхиматозные ишемические очаги в веществе мозга, повреждения белого вещества, мозговые микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств. Одним из патоморфологических проявлений БМС являются малые глубинные инфаркты ГМ, которые в большинстве случаев клинически не манифестируют симптомами острого нарушения мозгового кровообращения. Поэтому они получили название «немых», или субклинических, инфарктов мозга (НИМ). Доказано, что НИМ более чем в два раза увеличивают риск повторного МИ, считаются предикторами когнитивных расстройств, вероятность которых у пациентов значительно повышается с возрастом.

Несмотря на то что БМС широко распространена, особенно среди лиц пожилого возраста, до настоящего времени не разработаны эффективные методы лечения и профилактики данной патологии. Поэтому представляло интерес изучить влияние новых подходов к нейротрофической терапии, одним из которых является экстракт герициума Цеброфит, эффективность которого доказана в ряде исследований у пациентов с когнитивными расстройствами и активно изучается у лиц с БМС.

Было отмечено, что основной задачей терапии при множественном ишемическом повреждении вещества ГМ, которое возникает у больных БМС, является активация репаративных процессов, направленных на улучшение нейропластичности и межнейронального взаимодействия. Процессы нейропластичности регулируются нейротрофическими факторами, среди которых особый интерес представляет фактор роста нейронов (NGF). Этот наиболее известный фактор из группы нейротрофинов был открыт в 1951 г. Р. Леви-Монтальчини и С. Коэном, а в 1986 г. авторы получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Данное открытие стало триггером в изучении механизмов действия NGF – жизненно необходимого нейротрофического компонента нервной ткани и возможностей его применения в клинике.

Установлено, что NGF синтезируется непосредственно в структурах мозга, иннервируемых холинергическими нейронами, которые играют определяющую роль в нормальном функционировании когнитивных процессов. Активация NGF индуцирует антиапоптотические механизмы после инсульта, повышает устойчивость нейронов к воздействию оксидативного стресса, уменьшает размер инфаркта и вторичную гибель нервных клеток, стимулирует регенерацию нейронов, ускоряет синаптогенез, повышает плотность нейронных связей, арборизацию дендритов и аксональный спраутинг.

В этом направлении удалось добиться позитивных результатов благодаря современным биотехнологиям, позволяющим получать новые вещества растительного происхождения, которые обладают широкими биосинтетическими возможностями. Внимание исследователей привлекли базидиомицеты и непосредственно ксилотрофный гриб *Hericium erinaceus* – герций решетчатовидный (ямабушитаке), из мицелиального экстракта которого был выделен дитерпеноид эриноцин, способный проникать через гематоэнцефалический барьер, стимулировать синтез белка NGF в ГМ, улучшать двигательные и когнитивные функции.

В последние годы интерес к изучению медико-биологических эффектов *Hericium erinaceus* значительно вырос, но по-прежнему лидирующее место занимают исследовательские группы из Японии. Это связано с тем, что в Японии съедобный базидиомицет известен с давних времен и, благодаря своим антигипертензивным, гиполипидемическим, нейропротекторным и нейротрофическим свойствам, с успехом применяется в лечебной практике. Из всех эриноцинов, идентифицированных в мицелии *Hericium erinaceus*, только для эриноцина А получены прямые корреляции результатов исследований *in vitro* с таковыми *in vivo*, в которых доказана его способность повышать уровень катехоламинов и стимулировать синтез NGF (рис. 1).

Исследование экстракта *Hericium erinaceus* или непосредственно эриноцина А продемонстрировали их способность снижать β-амилоид-индуцированную нейротоксичность, ингибировать ацетилхолинэстеразу, повышать спраутинг аксонов, потенцировать синтез NGF, проявлять нейропротекторную, антиоксидантную и противовоспалительную активность. В экспериментальной модели инсульта показано, что введение эриноцина А в первые 90 мин после развития острого нарушения мозгового кровообращения приводило к ослаблению экспрессии провоспалительных цитокинов, уменьшению проявлений апоптоза и объема инфаркта мозга. Предварительный прием в течение 14 дней экстракта *Hericium erinaceus* до развития инсульта, смоделированного путем контролируемой окклюзии средней мозговой артерии, способствовал достоверному возрастанию NGF и регрессу неврологических симптомов.

Hericium erinaceus индуцирует экспрессию мРНК NGF в гиппокампе. Важно отметить, что пероральное введение эринацина А способствует снижению риска развития возрастной деменции путем повышения уровня NGF в *Locus coeruleus* ретикулярной формации, обонятельной луковице и гиппокампе. Подтверждено позитивное влияние экстракта *Hericium erinaceus* на процессы регенерации аксонов и восстановление нервно-мышечного соединения.

Профессор K. Mori et al. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в клиниках г. Исого (Япония). У 30 лиц с когнитивными нарушениями различного генеза при приеме *Hericium erinaceus* со 2-й недели отмечали значительный рост функциональной активности ГМ, через месяц улучшились речь, память и мышление; эффект продолжал нарастать в течение трех месяцев, что было подтверждено статистически. Значительное повышение когнитивных функций отмечено у 71% больных в группе *Hericium erinaceus* и 7% – плацебо на 16-й неделе (рис. 2).

В Украине стандартизированное содержание экстракта *Hericium erinaceus*, идентичное использованному в приведенном выше исследовании, содержится в двух капсулах препарата Цеброфит торговой марки Silvestrini.

Подготовила ***Юлия Паламарчук***

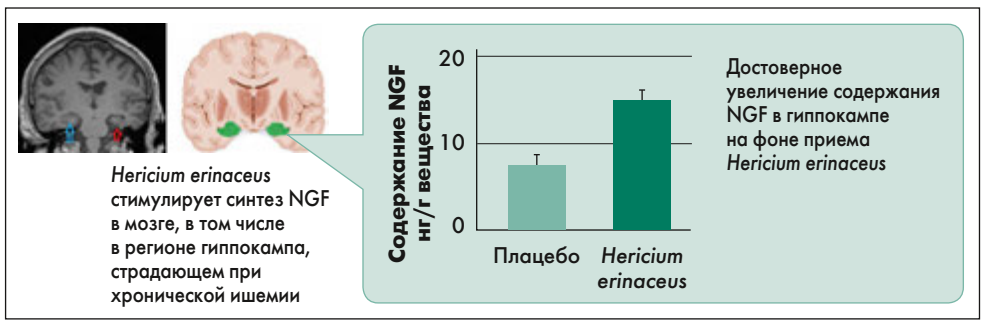


Рис. 1. Увеличение содержания NGF в гиппокампе при хронической ишемии на фоне приема *Hericium erinaceus*

Примечание: Адаптировано по Shimbo et al., 2005.

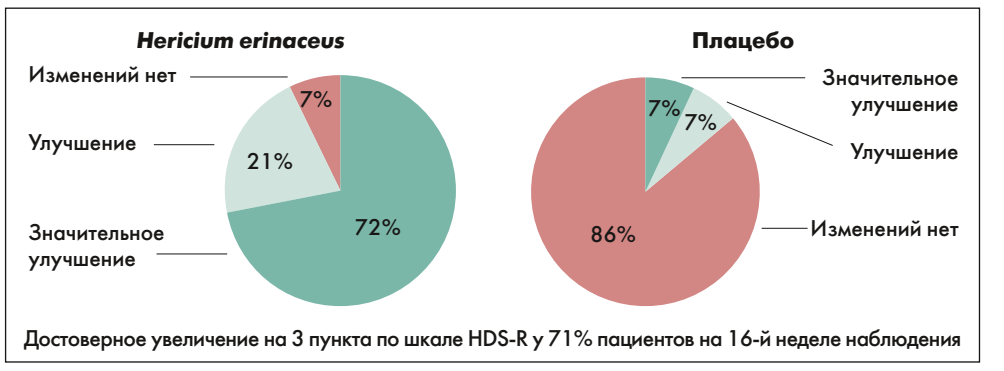
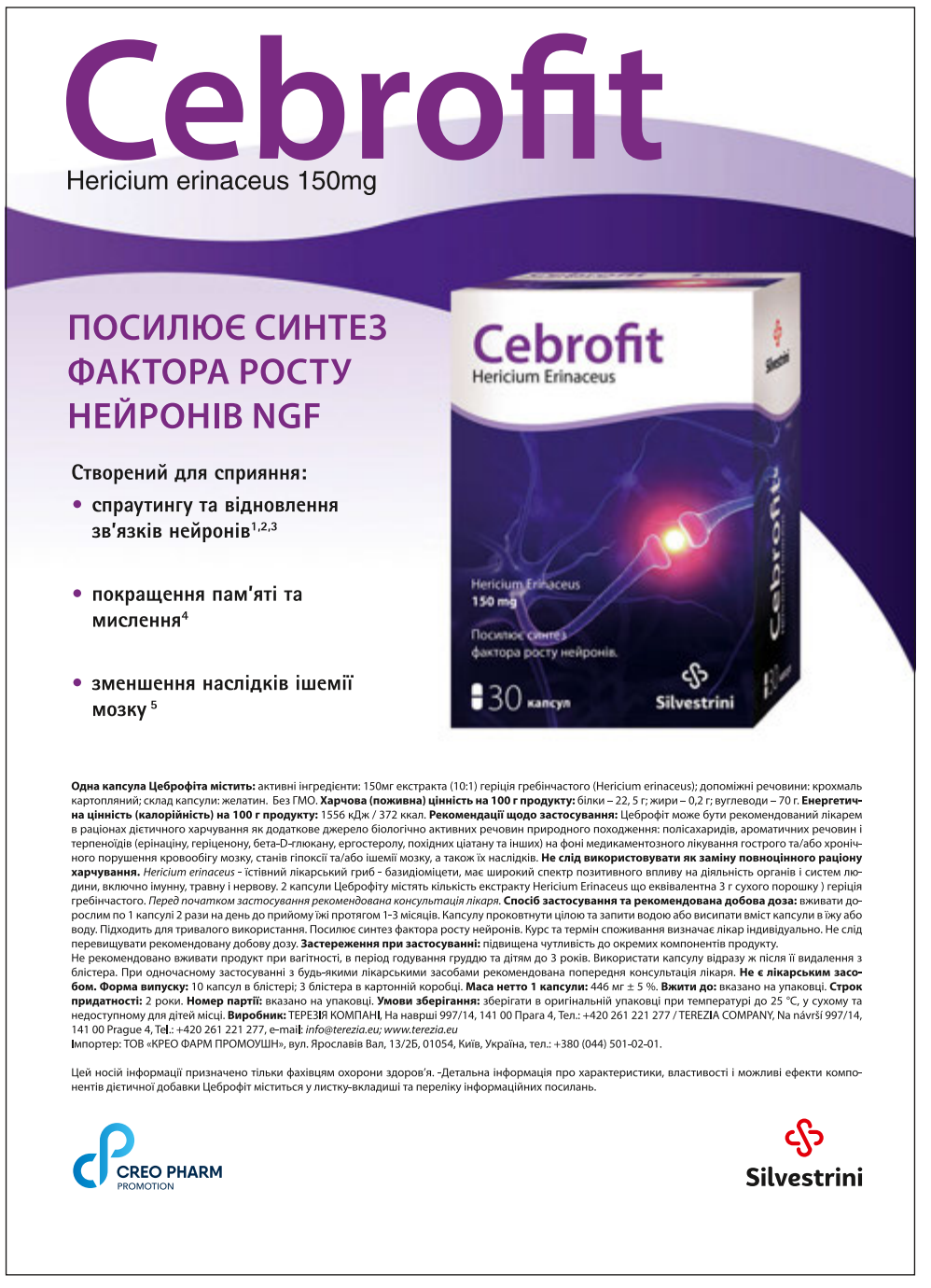


Рис. 2. Достоверное улучшение когнитивных функций при приеме *Hericium erinaceus* по сравнению с плацебо

Примечание: Адаптировано по Mori et al., 2009.



Лікування пацієнтів із біполярним афективним розладом

На сьогодні діагностування біполярного афективного розладу (БАР) залишається складним процесом через особливості його патології: зміну полярності афекту, хронічний рецидивний перебіг, притаманну пацієнтам суїцидальну поведінку та погіршення їхнього соціального функціонування. Канадська мережа із проблем лікування афективних і тривожних розладів та Міжнародне товариство з вивчення біполярних розладів (CANMAT/ISBD, 2018) розробили настанови щодо ведення пацієнтів із БАР. До вашої уваги представлено стислий огляд розділу, присвяченого терапії БАР, що ґрунтується на оновлених доказових даних.

Закінчення. Початок у № 1 (52), 2020.

Ведення пацієнтів із депресією при БАР

Фармакотерапія депресії при БАР

Ефективність застосування літію, антиконвульсантів, атипових антипсихотичних препаратів (ААП) та антидепресантів для лікування депресії при БАР оцінювали з використанням критеріїв доказовості для підтвердження ефективності, безпеки та переносимості.

Крок 1: загальні принципи та оцінювання терапевтичного статусу пацієнтів. Обстеження хворого, який перебуває у стані депресії, має включати оцінювання характеру, тяжкості депресії та пов'язаних із нею симптомів, ризику суїциду/самоушкодження, ймовірності функціональних порушень, здатності дотримуватися плану лікування, наявності психосоціальної підтримки.

Крок 2: початок або оптимізація лікування першої лінії та перевірка прихильності. Слід ініціювати фармакотерапію одним або кількома доступними препаратами першої лінії. Кветіапін (*рівень доказовості 1*), літій, ламотриджин і луразидон (*рівень доказовості 2*) рекомендовані як засоби стратегії першої лінії для застосування у монотерапії (Maneeton et al., 2012; Selle et al., 2014; Datto et al., 2016). Луразидон (*рівень доказовості 1*) і ламотриджин (*рівень доказовості 2*) слід використовувати як додаткові засоби першої лінії (Geddes et al., 2016; van der Loos et al., 2009). Препарати для лікування першої лінії необхідно призначати за вказаним у рекомендаціях ієрархічним принципом. Якщо пацієнт, який страждає на гострий депресивний епізод, не приймає жодного препарату (і не вживав під час поточного епізоду), йому рекомендована монотерапія кветіапіном (якщо в анамнезі не було випадків відсутності відповіді на цей засіб або його непереносимості). Якщо пацієнт приймав літій, і його стан погіршився або ж не було відповіді на монотерапію даним препаратом, краще застосовувати луразидон, ламотриджин або кветіапін. Можливо розглянути перехід на монотерапію кветіапіном або луразидоном з урахуванням того, що луразидон і ламотриджин продемонстрували ефективність як додаткові засоби за відсутності адекватної відповіді на літій. Тим, хто не реагував на монотерапію літієм, можна додатково призначити ламотриджин.

Як підтверджують результати клінічних досліджень, немає різниці стосовно ефективності між щоденними дозами кветіапіну 300 і 600 мг, тому доцільно розглянути 300 мг/добу як цільову дозу. Щодо літію, слід підтримувати його рівень у сироватці крові між 0,8 і 1,2 мекв/л; для ламотриджину цільова доза має становити щонайменше 200 мг/добу.

Крок 3: застосування додаткової терапії або перехід на альтернативні препарати першої лінії. Ламотриджин слід приймати, зважаючи на необхідність повільного титрування дози. За відсутності відповіді на терапію дозування лікарського засобу необхідно оптимізувати з подальшим коригуванням стратегії втручання. Щодо заміни або додавання іншого препарату першої лінії до поточного лікування пацієнтів, слід брати до уваги ефективність кожного з них у контексті всіх цілей досягнення контролю БАР. Тобто літій може бути доданий до терапії депресії у гострій фазі для профілактики манії.

Якщо літій неефективний щодо епізодів депресії, але добре запобігає проявам манії, додатковий підхід має бути спрямований на терапію саме гострих ознак депресії при БАР. Якщо ж профілактику манії повністю забезпечує ААП, можна замінити літій на новий препарат за допомогою стратегії переведення.

Крок 4: застосування додаткової терапії або переведення на препарати другої лінії. Варіантом другої лінії є монотерапія вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою (*рівень доказовості 2*) (Bond et al., 2010). Застосування антидепресантів (селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну [СІЗЗС] чи бупропіону) з літієм / вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою або ААП можна розглядати як ад'ювантне лікування другої лінії. Монотерапія антидепресантом не рекомендована пацієнтам із депресією при БАР.

Додаткові варіанти другої лінії можуть включати карипразин і комбінацію оланзапін + флуоксетин *(рівень доказовості 2*) (Tohen et al., 2003; Brown et al., 2006).

Крок 5: застосування додаткової терапії або перехід на препарати третьої лінії. Варіанти вибору третьої включають монотерапію карбамазепіном (*рівень доказовості 2*) або оланзапіном (*рівень доказовості 1)* (Selle et al., 2014). Серед медикаментів для додаткового застосування: арипіпразол, армодафін, азенапін (*рівень доказовості 4*), левотироксин (*рівень доказовості 3*), модафініл (*рівень доказовості 2*) і праміпексол (*рівень доказовості 3*) (Dunn et al., 2008; McElroy et al., 2007; Frye et al., 2007; Berk et al., 2015; Bauer et al., 2016; Stamm et al., 2014; Goldberg et al., 2004; Zarate et al., 2004). Інші класи антидепресантів, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну та інгібітори моноаміноксидази, доцільно спробувати як допоміжну стратегію, але слід забезпечити адекватну профілактику манії, оскільки такі препарати можуть спричинити розвиток маніакальних епізодів і дестабілізацію настрою (*рівні доказовості 1-2*) (Post et al., 2006; Himmelhoch et al., 1982; Himmelhoch et al., 1991). Як засіб ад'ювантного лікування також можна використовувати ейкозапентаєнову кислоту *(рівень доказовості 2*), N-ацетилцистеїн і світлотерапію (*рівень доказовості 3*) (Rosenblat et al., 2016; Tseng et al., 2016; Sit et al., 2017). Через коротку тривалість дії та брак даних щодо довгострокової безпеки кетамін внутрішньовенно (*рівень доказовості 3*) увійшов до засобів лікування третьої лінії (Romeo et al., 2015).

Нерекомендовані препарати

Антидепресанти не рекомендовано застосовувати в межах монотерапії у пацієнтів із депресією при БАР (*рівень доказовості 2, негативний – такі рівні застосовують щодо нерекомендованих препаратів)* (Viktorin et al., 2014; McElroy et al., 2010). Вплив монотерапії арипіпразолом був порівнянним із плацебо, тому препарат не варто використовувати за біполярної депресії (*рівень доказовості 1, негативний*) (Thase et al., 2008). Моно- або допоміжне лікування зипразидоном (*рівень доказовості 1, негативний*), комбінування ламотриджину та фолієвої кислоти і міфепристон як ад'ювантний засіб (*рівень доказовості 2, негативний*) також не рекомендовані через брак доказових даних їхньої ефективності (Sachs et al., 2011; Watson et al., 2012).

Препарати з недостатньою доказовою базою, що потребують подальшого вивчення

Бракує належних даних, щоб рекомендувати для застосування аспірин, целекоксиб додатково, габапентин у монотерапії, леветирацетам, ліздексамфетамін додатково (*рівень доказовості 3, негативний*); мемантин, піоглітазон додатково (*рівень доказовості 3*); рилузол (*рівень доказовості 4, негативний*) і рисперидон додатково (*рівень доказовості 3*) (Saroukhani et al., 2013; Nery et al., 2008; Frye et al., 2000; Saricicek et al., 2011; McElroy et al., 2015; Anand et al., 2012; Kemp et al., 2014; Zeinoddini et al., 2015; Zarate et al., 2005; Shelton et al., 2004). Допоміжна терапія прегненолоном була ефективнішою, ніж приймання плацебо на 6-му тижні лікування, вплив на симптоми депресії від 8-го до 12-го тижня істотно не відрізнявся (*рівень доказовості 2*) (Brown et al., 2014).

Клінічні особливості, які допомагають при виборі належного лікування

Кветіапін і луразидон рекомендовані як засоби терапії першої лінії. Їх можливо призначати за потреби швидкої відповіді у пацієнтів із підвищеним ризиком суїцидів або клінічними ускладненнями, як-от зневоднення (Loebel et al., 2015; Chiesa et al., 2012).

Як варіанти другої лінії карипразин і оланзапін + флуоксетин автори пропонують розглянути за потреби швидкої відповіді на лікування та за ретельного контролю потенційних побічних ефектів. Через ризик виникнення шкірних висипань, синдрому Стівенса – Джонсона і токсичного епідермального некролізу застосування ламотриджину потребує повільнішого титрування, він не оптимальний для пацієнтів, які потребують швидкої відповіді на лікування. Препарат добре переноситься, його ефективність підтверджено в осіб із депресивними когніціями і психомоторним гальмуванням (Mitchell et al., 2013).

Кветіапін і комбінування оланзапіну та флуоксетину, за даними досліджень, є кращими за плацебо щодо полегшення симптомів тривоги на тлі біполярної депресії (Lydiard et al., 2009; Tohen et al., 2007). Результати застосування луразидону підтвердили ефективність в осіб із великим депресивним розладом (ВДР) зі змішаними симптомами і тривогою (Tsai et al., 2017). Натомість анксіолітична дія вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти, рисперидону та ламотриджину була обмеженою (Davis et al., 2005). Застосування ААП, як свідчать дослідні дані, дієве щодо змішаних епізодів при біполярній депресії у поєднанні з оланзапіном/флуоксетином, азенапіном і луразидоном (Fornaro et al., 2016). Луразидон ефективний для лікування ознак депресії та проявів гіпоманії при ВДР зі змішаними станами (Suppes et al., 2016). Робоча група CANMAT/ISBD рекомендує уникати призначення антидепресантів пацієнтам із симптомами змішаного типу. Наявні окремі доказові дані щодо ефективності транилципроміну в пацієнтів з анергічною біполярною депресією, але лише в комбінуванні з літієм, вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою або ААП з урахуванням ризику розвитку манії та взаємодії з іншими ліками (Thase et al., 1992).

Електроконвульсивна терапія (ЕКТ) та антипсихотики дієві у 20% пацієнтів у стаціонарних умовах, які страждають на психоз на тлі гострого депресивного епізоду при БАР (Black et al., 1989).

Ведення пацієнтів із БАР II типу

Лікування гіпоманії у пацієнтів із БАР II типу

Ефективність багатьох стандартних препаратів, зокрема літію та більшості ААП, при гіпоманії не вивчали. Дані дослідження вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти, N-ацетилцистеїну, кветіапіну та рисперидону (*рівень доказовості 4*) за гострої гіпоманії засвідчили ефективність препаратів, але спостерігали і суттєві недоліки, наприклад, змішані популяції пацієнтів із БАР I і II та БАР неуточненого типу із супутніми гіпоманією/манією тощо (McElroy et al., 2010; Magalhaes et al., 2013; Suppes et al., 2013).

За даними клінічної практики, препарати для терапії манії ефективні також при гіпоманії. Якщо прояви гіпоманії мають часту або достатньо тяжку природу, що потребує лікування, автори рекомендують розглянути застосування стабілізаторів настрою, зокрема літію або вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти та/або ААП. N-ацетилцистеїн також може бути корисним, проте його застосування потребує проведення додаткових досліджень.

Терапія депресії у пацієнтів із БАР II типу

Лікування першої лінії. Кветіапін – єдиний рекомендований препарат першої лінії для лікування депресії при БАР II (*рівень доказовості 1*). Так, за результатами об'єднаного аналізу п'яти досліджень, дія кветіапіну перевершувала плацебо, хоча він був однаково ефективний щодо симптомів депресії в гострій фазі при БАР I і II (Young et al., 2013).

Застосування кветіапіну, як зазначають науковці, було ефективнішим за плацебо у трьох із п'яти досліджень в осіб із БАР II та у всіх п'яти – при БАР I (Thase et al., 2006; Suppes et al., 2010). Імовірно, такий ефект пов'язаний із меншою вибіркою пацієнтів із БАР II, що зумовлювало нижчу статистичну потужність. Дані відкритих досліджень також підтверджують ефективність кветіапіну як засобу додаткової терапії (*рівень доказовості 4*) (Jeong et al., 2013; Ahn et al., 2011).

Лікування другої лінії. Така терапія включає літій, в ідеалі з досягненням рівня 0,8-1,2 мекв/л у сироватці крові (*рівень доказовості 2)*. Антидепресанти сертралін і венлафаксин (*рівень доказовості 2*) застосовують переважно у пацієнтів із класичною (незмішаною) депресією (Amsterdam et al., 1998, 2000). Ламотриджин (*рівень доказовості 2*) також рекомендований як препарат другої лінії попри суперечливу доказову базу. Для рефрактерних пацієнтів і тих, хто потребує швидкої відповіді на лікування, ЕКТ (*рівень доказовості 3*) можна вважати прийнятним варіантом втручання (Schoeyen et al., 2015).

Лікування третьої лінії. Стратегії третьої лінії включають монотерапію вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою (*рівень доказовості 4*); флуоксетином – переважно для пацієнтів із класичною формою депресії; транілципроміном або зипразидоном – винятково для осіб із депресією та гіпоманією за змішаної фази (*рівень доказовості 3*) (Bond et al., 2010; Muzina et al., 2011; Wang et al., 2010; Patkar et al., 2012). Можливо також розглянути додаткове використання агомелатину, бупропіону, ейкозапентаєнової кислоти, N-ацетилцистеїну (*рівень доказовості 4*), праміпексолу (*рівень доказовості 3*) або гормонів щитоподібної залози (*рівень доказовості 4*) (Fornaro et al., 2013; Magalhaes et al., 2011). Кетамін внутрішньовенно (*рівень доказовості 3*) може бути доцільним у пацієнтів, рефрактерних до препаратів першої та другої ліній втручань, а також для тих, хто потребує швидкої відповіді на лікування (Diazgranados et al., 2010; Zarate et al., 2012).

Препарати, які мають недостатню доказову базу та потребують подальшого вивчення. Недостатньо вивчене поєднання декстрометорфану й хінідину. Також це ліздексамфетамін (додатково); оланзапін; піоглітазон; прегненолон (додатково); целекоксиб; леветирацетам; S-аденозилметіонін; ацетил-L-карнітин + -ліпоєва кислота; модафініл (додатково); мемантин (McClure et al., 2015; Kelly et al., 2014; Dauphinais et al., 2012; McElroy et al., 2015; Kirino, 2014; Kemp et al., 2014; Brown et al., 2014; Nery et al., 2008; Daryani et al., 2014; Brennan et al., 2013; Frye et al., 2007; McGirr et al., 2016; Lee et al., 2014).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Нерекомендовані препарати. На підставі негативних даних контрольованих плацебо досліджень пароксетин не рекомендований для лікування пацієнтів із БАР II (*рівень доказовості 2, негативний*) (Sachs et al., 2007).

Підтримувальна терапія у пацієнтів із БАР II типу

Монотерапія кветіапіном (*рівень доказовості 1*), літієм і ламотриджином (*рівень доказовості 2*) належить до стратегії першої лінії (Calabrese et al., 2000; Amsterdam et al., 2016; Young et al., 2014). Застосування лише венлафаксину (*рівень доказовості 2*) або флуоксетину (*рівень доказовості 3*) є варіантами лікування другої лінії. Вальпроат натрію / вальпроєва кислота (*рівень доказовості 4*), карбамазепін, есциталопрам, інші антидепресанти (*рівень доказовості 3*) і рисперидон (переважно для профілактики гіпоманії) (*рівень доказовості 4*), на думку дослідників, можливо розглядати як засоби лікування третьої лінії (Bowden et al., 2012; Parker et al., 2006). Нині бракує належних даних для формування рекомендацій щодо застосування оланзапіну (Pan et al., 2014).

Особливі популяції пацієнтів

Терапія жінок із БАР на різних стадіях репродуктивного циклу

Для жінок, які не бажають отримувати фармакотерапію впродовж вагітності, можна розглянути лікування психотропними засобами із поступовим зниженням їхнього дозування до моменту зачаття.

Нині є доказові дані щодо ефективності бензодіазепінів, антипсихотиків і літію для лікування післяпологової манії та кветіапіну – післяпологової депресії (*рівень доказовості 4*) (Bergink et al., 2015; Sharma et al., 2015).

Антидепресанти необхідно використовувати з обережністю, особливо у жінок із сімейним анамнезом, обтяженим БАР (Sharma et al., 2016).

Лікування БАР у дітей і підлітків

Як варіанти першої лінії при лікуванні манії автори рекомендують літій, рисперидон *(рівень доказовості 1*), арипіпразол, азенапін і кветіапін (*рівень доказовості 2*). Рисперидон, як свідчать отримані дані, може бути ефективнішим за літій у пацієнтів без ожиріння та молодих осіб із розладом із дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ) (Findling et al., 2015; Pathak et al., 2013).

Оланзапін і зипразидон (*рівень доказовості 2*) та додаткова терапія кветіапіном (*рівень доказовості 3*) увійшли до стратегії другої лінії (Tohen et al., 2007; Findling et al., 2013).

Вальпроат натрію / вальпроєву кислоту (*рівень доказовості 4*), можливо розглянути як засоби третьої лінії терапії у пацієнтів із неадекватною відповіддю та непереносимістю препаратів першої чи другої лінії (Kowatch et al., 2007). Окскарбазепін не є ефективнішим за плацебо, тому його не рекомендовано для застосування у молодих пацієнтів із БАР (*рівень доказовості 2, негативний*) (Wagner et al., 2006).

У пацієнтів із БАР, які страждають на депресію, луразидон може бути варіантом лікування першої лінії (DelBello et al., 2017). Літій і ламотриджин (*рівень доказовості 4*) належать до групи препаратів другої лінії (Patel et al., 2006; Chang et al., 2006). Комбінування оланзапіну та флуоксетину (*рівень доказовості 1*) вважають терапевтичним підходом третьої лінії (Detke et al., 2015).

Щодо застосування кветіапіну в педіатричній практиці, ці результати є негативними (*рівень доказовості 2*). Проте на підставі даних, отриманих у дослідженнях і повсякденній практиці у дорослих пацієнтів, він рекомендований як засіб лікування третьої лінії. При БАР I та II антидепресанти слід застосовувати вкрай обережно; можливо розглянути їхнє поєднання зі стабілізаторами настрою (*рівень доказовості 4*). Окскарбазепін для цієї групи пацієнтів теж не рекомендовано, оскільки ефект його використання зіставний із дією плацебо (*рівень доказовості 2, негативний*) (Wagner et al., 2006).

У межах підтримувальної терапії першої лінії перевагу бажано віддавати арипіпразолу, літію та вальпроату натрію / вальпроєвій кислоті (*рівень доказовості 2*) (Findling et al., 2012, 2013). Як зазначають автори, нині бракує рекомендацій щодо засобів лікування другої лінії. Азенапін, кветіапін, рисперидон, зипразидон (*рівень доказовості 4*) включено до стратегії третьої лінії (Duffy et al., 2009).

При коморбідному РДУГ у молодих пацієнтів, які приймають препарати для лікування манії в оптимальних дозуваннях, доцільно розглянути застосування стимуляторів. Додаткова терапія змішаними солями амфетаміну та метилфенідатом (*рівень доказовості 3*) може бути ефективною для поліпшення симптомів уваги (Scheffer et al., 2005; Findling et al., 2007).

Літій може бути дієвим для зменшення залежності від ПАР (*рівень доказовості 3*), варто також розглянути застосування сімейно-орієнтованої терапії (Geller et al., 1998).

Імовірно, N-ацетилцистеїн є ефективним засобом лікування у підлітків із БАР при депресії та розладах, зумовлених зловживанням ПАР (*рівень доказовості 4*). Проте дослідження, присвячені перевірці цієї гіпотези, ще не завершені (Gray et al., 2012; Prado et al., 2015).

Лікування БАР в осіб похилого віку

Застосування літію, як правило, було пов'язане з нижчою частотою розвитку когнітивних розладів і меншим ризиком деменції (Kessing et al., 2017; Morris, Berk, 2016). Серед небажаних явищ використання препарату спостерігали неврологічні порушення та захворювання нирок (Marras et al., 2016; Rej et al., 2015). Мала місце кореляція вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти з розладами моторних метаболічних функцій (збільшення маси тіла, цукровий діабет) (Dols et al., 2013).

Карбамазепін індукує ферменти системи цитохрому P450, він може впливати на зниження рівня вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти та інших препаратів у плазмі крові. Зменшення дозування антипсихотиків, які сьогодні широко використовують у терапії осіб похилого віку із БАР, може бути дієвим для зниження ризику моторних, метаболічних, когнітивних порушень, а також седативного ефекту (GraffGuerrero et al., 2015).

У пацієнтів похилого віку з гострою манією при БАР як засоби першої лінії рекомендовано монотерапію літієм або вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою (*рівень доказовості 2*) (Young et al., 2017). Кветіапін (*рівень доказововості 2*) можливо розглядати як препарат другої лінії (Baruch et al., 2013). Азенапін, арипіпразол, рисперидон або карбамазепін (*рівень доказовості 4*) застосовують як стратегію третьої лінії втручань (Sajatovic et al., 2015; Sajatovic et al., 2008).

Для лікування резистентних епізодів, як зазначають автори, варто розглянути клозапін та ЕКТ (*рівень доказовості 4*) (Shulman et al., 1997). Результати ретроспективного аналізу підтверджують ефективність монотерапії кветіапіном і луразидоном (*рівень доказовості 2*) при біполярній депресії, тому вони рекомендовані як засоби першої лінії (Sajatovic et al., 2007, 2016).

Через ризик розвитку побічних реакцій ААП і позитивну дію літію та ламотриджину в дорослій популяції пацієнтів із депресією при БАР доцільно насамперед призначити ці медикаменти, хоча доказові дані їхньої користі для осіб літнього віку дещо обмежені (*рівень доказовості 4*) (Robillard, Conn, 2002).

Вальпроат натрію/вальпроєва кислота, арипіпразол і карбамазепін (*рівень доказовості 4*) належать до препаратів третьої лінії терапії (Sajatovic et al., 2008). ЕКТ (*рівень доказовості 4*) може бути ефективним засобом при лікуванні резистентних випадків, схильності до суїцидів тощо (Sajatovic et al., 2015). Як свідчать дослідні дані, антидепресанти використовують у понад 40% пацієнтів (Rej et al., 2017). Антидепресанти, асоційовані з меншим ризиком розвитку манії (наприклад, СІЗЗС і бупропіон), які призначають у поєднанні зі стабілізаторами настрою, можуть бути дієвими за відсутності адекватної відповіді на інші препарати (Pacchiarotti et al., 2013). Під час вибору лікарських засобів для підтримувальної терапії слід враховувати ефективність препаратів у гострій фазі, зокрема такими є літій, ламотриджин (*рівень доказовості 2*), вальпроат натрію / вальпроєва кислота (*рівень доказовості 3*) (Geddes et al., 2010).

Ведення пацієнтів, які страждають на БАР із коморбідними психічними захворюваннями

Розлади, викликані зловживанням психоактивних речовин. Варто за можливості уникати застосування медикаментів, що можуть дестабілізувати стан пацієнтів із БАР, і вибирати ті методи лікування, які ефективні за обох захворювань.

Розлади, спричинені зловживанням алкоголю. Комбінування вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти та літію, як підтверджують дослідні дані, – єдиний варіант лікування (*рівень доказовості 2*) розладу, спричиненого зловживанням алкоголю як супутнього стану при БАР (Kemp et al., 2009; Salloum et al., 2005). Літій у монотерапії (*рівень доказовості 3*) слід застосовувати з обережністю через імовірність електролітного дисбалансу під час його приймання (Geller et al., 1998). Ламотриджин, а також вальпроат натрію / вальпроєва кислота у моно-/додатковій терапії мають *рівень доказовості 3* (Rubio et al., 2006; Hertzman, 2000).

Ефективними як при БАР, так і при коморбідному зловживанні алкоголем можуть бути дисульфірам, налтрексон (*рівень доказовості 3*) і габапентин (*рівень доказовості 4*) (Petrakis et al., 2006, 2007; Brown et al., 2006, 2009).

Розлади, пов'язані з уживанням стимуляторів та опіоїдів. Ад'ювантна терапія цитиколіном (*рівень доказовості 2*), літій і вальпроат натрію / вальпроєва кислота, окремо чи в поєднанні (*рівень доказовості 4*), та бупропіон демонстрували позитивний результат у пацієнтів із БАР і коморбідним розладом, спричиненим уживанням кокаїну (Brown et al., 2007, 2015; Salloum et al., 2007). Кветіапін у моно- чи додатковій терапії (*рівень доказовості 3*) виявився ефективним при розладі, викликаному прийманням кокаїну, амфетаміну та метамфетаміну (Brown et al., 2002, 2003; Nejtek et al., 2008). Рисперидон самостійно та як додатковий засіб лікування (*рівень доказовості 3*) можливо розглянути в разі порушень, пов'язаних з уживанням кокаїну та метамфетаміну (Albanese, Suh, 2006). Цитиколін полегшував симптоми депресії у пацієнтів із розладом, зумовленим прийманням метамфетаміну (Brown et al., 2012). Для метадону наявні доказові дані ефективності при розладах, коморбідних БАР і пов'яза них з уживанням опіоїдів (*рівень доказовості 3*), проте таких досліджень усе ще бракує, щоб зробити належні висновки (Maremmani et al., 2000, 2013).

Генералізований тривожний і панічний розлади. Ефективність кветіапіну перевершувала дію плацебо і вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти щодо зменшення симптомів тривоги у пацієнтів із БАР і коморбідним генералізованим тривожним та/або панічним розладом (*рівень доказовості 2*) (Sheehan et al., 2013).

Монотерапія кветіапіном, як зазначають автори, суттєво поліпшувала стан осіб із депресією при БАР (Hirschfeld et al., 2006). При додаванні ламотриджину або оланзапіну до лікування літієм в еутимічних пацієнтів із БАР (*рівень доказовості 3*) спостерігали подібні анксіолітичні ефекти (Maina et al., 2008).

Комбінована терапія оланзапіном та флуоксетином (*рівень доказовості 3*) і меншою мірою монотерапія оланзапіном були дієвими для зниження тривоги у пацієнтів із біполярною депресією. Габапентин як додатковий засіб лікування зменшував симптоми тривоги у пацієнтів із БАР (*рівень доказовості 4*) (Vieta et al., 2000).

Обсесивно-компульсивний розлад. Стабілізатори настрою окремо або в поєднанні з ААП можуть адекватно усувати коморбідні симптоми обсесивно-компульсивного розладу; у багатьох випадках використання антидепресантів не обов'язкове (Amerio et al., 2014, 2016). Згідно з клінічними даними, слід віддавати перевагу СІЗЗС, але через імовірний ризик розвитку епізодів манії необхідно оптимізувати профілактичну терапію перед початком застосування антидепресантів. Аналіз публікацій із відповідними описами клінічних випадків підтверджує потенційну користь літію, антиконвульсантів, оланзапіну, рисперидону, кветіапіну й арипіпразолу (*рівень доказовості 4*) для лікування обсесивно-компульсивного розладу при БАР (Raja et al., 2004; Bisol, Lara, 2009; Marazziti et al., 2005; Petrikis et al., 2004; Jacobsen, 1995; Pfanner et al., 2000; Gao et al., 2006; Uguz, 2010).

Відомі випадки ефективного використання арипіпразолу в пацієнтів із симптомами, які важко піддаються лікуванню (Lai et al., 2017; Patra, 2016). Також зазначено переваги ЕКТ, а в невеликому дослідженні – додаткового використання топірамату (*рівень доказовості 3*) (Bulbul et al., 2013; Sahraian et al., 2014).

Розлади особистості. Відповідно до рекомендацій CANMAT (2012), вальпроат натрію / вальпроєва кислота (*рівень доказовості 3*) і ламотриджин (*рівень доказовості 4*), а також діалектична поведінкова терапія (ДПТ) можуть забезпечити зменшення симптомів при межовому розладі особистості (Preston et al., 2004). Як зазначають дослідники, психоосвітні втручання (*рівень доказовості 3*) також можуть бути дієвими при розладі особистості будь-якого типу (Colom et al., 2004).

Розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю. За рекомендаціями CANMAT (2012), слід призначати лікування симптомів БАР стабілізаторами настрою та/ або ААП, перш ніж розглядати терапію РДУГ. Змішані солі амфетаміну, метилфенідат (*рівень доказовості 3*), атомоксетин, бупропіон або ліздексамфетамін (*рівень доказовості 4*) є ефективними як додаткова стратегія лікування до стабілізаторів настрою для поліпшення симптомів РДУГ (Scheffer et al., 2005; Findling et al., 2007; Chang et al., 2009; Wilens et al., 2003; McIntyre et al., 2013).

Ведення пацієнтів, які страждають на БАР із коморбідними соматичними захворюваннями

Клозапін та оланзапін, як наголошують автори, пов'язані з найвищим ризиком розвитку метаболічного синдрому, гіперглікемії, цукрового діабету 2-го типу і дисліпідемії, за ними йдуть кветіапін (особливо у вищих дозуваннях) і рисперидон. Мінімальний вплив мають арипіпразол, зипразидон, азенапін і луразидон (Nemeroff, 2008; Fang et al., 2017; Orsolini et al., 2016).

Висновки

Діагностика та лікування БАР потребують комплексного підходу, що має ґрунтуватися на належних доказових даних відповідних досліджень і багаторічному клінічному досвіді. Робочі групи CANMAT та ISBD регулярно оновлюють керівні принципи, висвітлюючи нові факти й тенденції у лікуванні БАР.

Науковці сподіваються, що представлені рекомендації будуть корисними як психіатрам, так і лікарям первинної ланки для полегшення процесу прийняття рішень і визначення критеріїв діагностики, а також ведення і лікування пацієнтів із БАР.

Підготувала Олена Коробка

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.canmat.org

Депакін*

ВАЛЬПРОАТ НАТРІЮ/ВАЛЬПРОЄВА КИСЛОТА

SANOFI

Препарат першої лінії для лікування епілепсії та БАР** згідно міжнародних рекомендацій NICE та CANMAT/ISBD[1,2]

Забезпечує швидку і тривалу ремісію при епілепсії[3] та епізодах манії при БАР[4]

Вальпроати не слід призначати дітям жіночої статі та жінкам дітородного віку, крім випадків неефективності або непереносимості інших видів лікування

1. NICE Clinical guideline 2012: Epilepsies: diagnosis and management. Last updated Feb 2020. nice.org.uk/guidance/cg137.Accessed 03.04.2020.
2. Yatham L.N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2018. Bipolar Disorders 2018;20:97–170
3. Marson A.G. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial / Lancet 2007; 369: 1016-26
4. Bowden, Charles L, Mosolov S., Hranov L. Et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. International Clinical Psychopharmacology 2010; Vol. 25, Issue 2: 60–67.

* В Україні представлені наступні форми випуску препарату Депакін®: Депакін Хроно® 300 мг., таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 300 мг, Р.П. № UA/10298/01/01, Наказ МОЗ України №453 від 18.05.2016 р., зміни внесено Наказ МОЗ України №1134 від 17.05.2019 р.; Депакін Хроно® 500 мг., таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 500 мг., Р.П. №UA/10118/01/01, Наказ МОЗ України №1820 від 16.08.2019 р.; Депакін® Ентерік 300 мг., таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 300 мг, Р.П.№ UA/2598/02/01, Наказ МОЗ України № 7 від 05.01.2017 р., зміни внесено Наказ МОЗ України № 1030 від 08.05.2019 р.; Депакін® сироп 57,64 мг/мл., Р.П. № UA/3817/01/01, Наказ МОЗ України №297 від 21.05.2015 р, зміни внесено Наказ МОЗ України №1030 від 08.05.2019 р.

** БАР - біполярний афективний розлад

Інформація про препарат. Депакін Хроно® 300 мг. 1 таблетка містить: вальпроату натрію 199,8 мг, вальпроєвої кислоти 87,0 мг (що еквівалентно вальпроату натрію 300 мг). **Показання до застосування.** Основним показанням до застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг (бажано як монотерапію) є первинна генералізована епілепсія: малі епілептичні напади/абсансна епілепсія, масивні білатеральні міоклонічні судоми, великі напади епілепсії з міоклонією чи без неї, фотосенситивні форми епілепсії. Також препарат як монотерапія чи в комбінації з іншими протиепілептичними засобами є ефективним при таких захворюваннях: вторинна генералізована епілепсія, особливо синдром Веста (судоми в дітей раннього віку) та синдром Леннокса – Гасто; парціальна епілепсія з простою чи комплексною симптоматикою (психосенсорні форми, психомоторні форми); змішані форми епілепсії (генералізовані та парціальні). Лікування епізодів манії, асоційованих з біполярними афективними розладами, при наявності протипоказань до застосування або непереносимості літію. Профілактика рецидивів дистимічних епізодів у дорослих пацієнтів з біполярними розладами, у яких при лікуванні епізодів манії є терапевтична відповідь на терапію вальпроатом. **Спосіб застосування та дози. Пероральна монотерапія першої лінії.** Застосування форми препарату Депакін Хроно® 300 мг із пролонгованим вивільненням дає змогу застосовувати препарат в одноразовій добовій дозі. Середня добова доза вальпроату, яку бажано приймати на початку прийом у їжі, найчастіше становить: 25 мг/кг для новонароджених і дітей; 20-25 мг/кг для підлітків; 20 мг/кг для дорослих; 15-20 мг/кг для пацієнтів літнього віку. **Епізоди манії у пацієнтів з біполярними розладами.** Рекомендована початкова доза становить 20 мг/кг/добу. Цю дозу необхідно якомога швидше збільшувати, доки не буде досягнута мінімальна терапевтична доза, яка дає змогу досягти бажаного клінічного ефекту. Як правило, бажаний клінічний ефект досягається при концентрації вальпроату у плазмі крові від 45 до 125 мкг/мл. Рекомендована підтримуюча доза при лікуванні біполярного розладу становить 1000–2000 мг/добу. Рідко доза може бути збільшена до максимального рівня – 3000 мг/добу. Слід коригувати дозу відповідно до індивідуальної клінічної відповіді. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату чи будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному чи сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами. Печінкова порфірія. Комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Діти віком до 6 років (у зв'язку з ризиком потрапляння таблетки в дихальні шляхи при ковтанні). **Побічні ефекти.** Можливі побічні реакції з боку крові та лімфатичної системи, нервової системи, органів слуху та рівноваги, травного тракту, нирок і сечовидільних шляхів, шкіри та підшкірної клітковини, судинні розлади, метаболічні й аліментарні розлади, розлади з боку імунної системи, гепатобіліарні розлади, розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз, психічні розлади, вроджені, сімейні та генетичні розлади. **Особливості використання у жінок та дітей.** Призначення вальпроату та подальше спостереження пацієнта повинно здійснюватися фахівцем, який має досвід лікування епілепсії або біполярного розлада відповідно. Не слід призначати дітям жіночої статі та жінкам дітородного віку, крім випадків неефективності або непереносимості інших видів лікування. Необхідно використовувати безперервну ефективну контрацепцію протягом усієї тривалості лікування вальпроатом. Слід регулярно ретельно переглядати переваги та ризики лікування. Препарат призначається та відпускається в аптеках відповідно до Програми запобігання вагітності. Слід віддавати перевагу монотерапії та призначати у найменшій ефективній дозі, якщо можливо, у лікарській формі тривалого вивільнення. Добову дозу слід розділити принаймні на дві разові дози.

Інформація подана в скороченому вигляді. Перед застосуванням препарату необхідно уважно прочитати повну версію інструкції для медичного застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг., таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 300 мг, Р.П. № UA/10298/01/01, Наказ МОЗ України №1134 від 17.05.2019 р. Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: Київ, 01033, вул. Жилянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01

www.sanofi.ua

SAUA.VPA.20.03.0247

Стимулотон®

Європейський сертралін

Переваги Стимулотону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- **Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості[1]**
- **Стимулотон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років[2]**
- **Зручний режим дозування — один раз на добу[2]**
- **Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології[3]**
- **Сертралін — оптимальний препарат для лікування перинатальної депресії**
- **Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну[4]**
- **Володар Премії за Інновацію 2004 року**
- **Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах 50 мг і 100 мг**

1. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746-58. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 3. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2–8. 4. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг блістер, № 30; табл. в/о 100 мг блістер, № 28. **Показання.** Великі депресивні епізоди; запобігання рецидиву великих депресивних епізодів; панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії; обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років; соціальний тривожний розлад; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами МАО. **Побічні реакції.** Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** № UA/3195/01/01–02.
Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Детальная інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

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

EGIS