



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com



№ 4 (55)
листопад 2020 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633

Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



Доктор медичних наук,
професор

Сергій Сова

**Біль у ділянці плеча:
що ховається
за діагнозом
періартриту?**

Читайте на сторінці **11**



Кандидат медичних наук

Дмитрий Русланов

**Психотерапія страху:
пути и новые решения**

Читайте на сторінці **17**

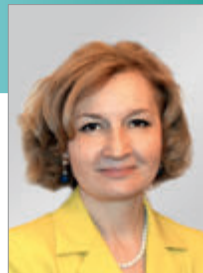


Кандидатка медичних наук,
доцентка

Вікторія Свистільник

**Особливості сучасної
діагностики й лікування
спінальної м'язової атрофії
з досимптомним, раннім
та пізнім початком**

Читайте на сторінці **21**



Докторка медичних наук,
професорка

Тетяна Слободін

**Проблема болю у спині:
оптимальні методи
лікування
спондилоартрозу**

Читайте на сторінці **35**



Доктор медичних наук,
професор

Олег Чабан

**Когнітивні порушення,
пов'язані з віком:
«тиха» епідемія,
що загрожує людству**

Читайте на сторінці **50**

АКТОВЕГІН ПРАЦЮЄ ДЛЯ ЖИТТЯ КЛІТИН*



Зображення упаковки носить ілюстративний характер.

*мається на увазі, що Актовегін підвищує виживання клітин в умовах ішемії. Buchmayer F., Pleiner J., Elminger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3-4), p. 80-88.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актовегін. **Діюча речовина.** Діпропентінізований гемодериват із крові телят у вигляді Актовегін концентрату. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **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. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузії при цих станах протипоказане з огляду на можливість гіпергідратації. **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. В рамках 6-місячного подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження з оцінкою безпечності та ефективності 567 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та з симптоматичною діабетичною дистальною полінейропатією отримували 20 внутрішньовенних інфузій препарату Актовегін (2000 мг/добу) (n = 281) або плацебо (n = 286) один раз на добу впродовж 20-36 днів, після чого отримували по 3 таблетки препарату Актовегін (1800 мг/добу) або плацебо три рази на добу впродовж 140 днів. При застосуванні препарату Актовегін спостерігався кращий ефект порівняно з плацебо згідно з оцінкою кінцевої точки за шкалою загальної оцінки симптомів (TSS), включаючи позитивні нейропатичні больові симптоми, печіння, парестезію та оніміння стоп чині; зменшувались порушення вібраційної чутливості та поліпшувалась якість життя пацієнтів. Між групою лікування та контрольною групою не було виявлено значущих відмінностей у розподілі небажаних явищ. **Побічні реакції.** 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 анафілактоїдного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, приливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіптензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задуди; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. МОЗ України: №UA/11232/01/01, №UA/16098/01/01. **Виробник:** ТОВ «Косум Фарм», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Takeda GmbH, Німеччина (таблетки, вкриті оболонкою) або Takeda Австрія GmbH, Австрія (розчин для ін'єкцій)).

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.: +380 44 390 09 09. ТОВ «Такеда Україна», 03110, Київ, вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, тел.: +380 44 390 09 09, факс: +380 44 390 29 29 UA/AVG/0520/0027



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

Шизофренія ламає долі... РЕАГІЛА повертає сенс життю



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу РЕАГІЛА (REAGILA®)

Склад: діюча речовина: карипразин; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Капсули тверді. Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби, інші антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X15. **Показання.** Для лікування шизофренії у дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Супутнє застосування потужного або помірного інгібітору CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Супутнє застосування потужного або помірного індуктора CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована початкова доза карипразину становить 1,5 мг один раз на добу. Згодом дозу у разі потреби можна повільно підвищувати по 1,5 мг до максимальної дози 6 мг на добу. Найнижча ефективна доза має підтримуватися згідно з клінічною оцінкою лікаря. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні карипразину в діапазоні доз (1,5–6 мг), були акатизія (19%) та паркінсонізм (17,5%). Більшість реакцій були легкого чи середнього ступеня тяжкості. Повний перелік побічних реакцій див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 5 років. **Упаковка.** По 1,5 мг або по 3 мг: по 7 капсул у блістері; по 1 або 4 блістери в картонній упаковці. По 4,5 мг або по 6 мг: по 7 капсул у блістері; по 4 блістери в картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВАР «Гедеон Ріхтер», Угорщина. Інструкцію затверджено/Зміни внесено Наказом МОЗ України № 1772 від 12.08.2019. **Р. п. МОЗ України:** № UA/17545/01/01; № UA/17545/01/02; № UA/17545/01/03; № UA/17545/01/04.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:

01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

Соціальне функціонування пацієнтів із шизофренією: як поліпшити показники?

Одна з головних причин довготривалої функціональної інвалідності пацієнтів із шизофренією – наявність негативної та когнітивної симптоматики і пов'язаної з нею соціальної дезадаптації. Водночас більшість антипсихотичних препаратів недостатньо ефективні стосовно зменшення цих симптомів та поліпшення соціального функціонування хворих. У цьому контексті важливою подією стало впровадження у клінічну практику атипичного антипсихотика карипразину (Реагіла, «Гедон Ріхтер»). Карипразин є парціальним агоністом дофамінових рецепторів D_3 і D_2 , який переважно зв'язується із D_3 -рецепторами, завдяки чому дієвий щодо зменшення негативної та когнітивної симптоматики шизофренії, покращання соціальної адаптації пацієнтів. Особливості застосування карипразину, а також власний досвід призначення препарату обговорювали експерти із психіатрії на засіданні наукового дискусійного клубу «Шизофренія Life», що відбулося 25 вересня 2020 року. Представляємо до вашої уваги огляди доповідей провідних спеціалістів.

Основні завдання та методи фармакотерапії шизофренії



Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор **Олег Созонтович Чабан** нагадав учасникам засідання основні завдання психофармакотерапії, серед яких швидке купірування дезадаптивної психотичної симптоматики (галюцинаторно-маячної, кататонно-гебефренної, афективної та ін.), корекція негативної симптоматики та когнітивних розладів, мінімізація побічних ефектів терапії, підтримання стабільності ремісії, оптимізація співвідношення вартості й ефективності лікування тощо.

Доповідач зауважив, що нині у психіатрії втрачає актуальність термін «комплаєнс» — пасивна згода хворого дотримуватися всіх призначень лікаря. Натомість набуває значення формування альянсу між клініцистом та пацієнтом задля спільного визначення тактики терапії. Також у процесі лікування та ресоціалізації хворого із шизофренією досвід принципової ролі відіграє активна участь сім'ї, що знижує ризик рецидивів у 4-5 разів (Mortimer, 1997).

На думку професора О.С. Чабана, відповіддю на запитання «Чого ми очікуємо від терапії?» є:

- досягнення пацієнтом самоконтролю, зокрема розпізнавання хибних думок та їхнє витіснення на периферію;
- запобігання ізоляції хворого в суспільстві;
- запобігання соціально-правовій ізоляції;
- соціальна активізація;
- формування критики свого стану та хвороби;
- деактуалізація психотичного переживання;
- максимальне перебування пацієнта в соціумі.

Лектор зупинився на шкалах, які застосовують для оцінки стану пацієнтів із шизофренією. Для спостереження за динамікою тяжкості симптомів було розроблено кілька психометричних інструментів, зокрема коротка психіатрична оцінювальна шкала (BPRS), шкали оцінки негативних симптомів SANS та NSA, коротка шкала оцінки негативних симптомів (BNSS), клінічне інтерв'ю для оцінки негативних симптомів (CAINS), шкала самооцінки мотивації та задоволення (MAP-SR).

Шкала оцінки позитивних і негативних синдромів (PANSS), розроблена S.R. Kay et al. (1987), є найпопулярнішою методикою для клінічного вивчення дії антипсихотиків та інших варіантів лікування шизофренії, а також типологічного багатовимірного аналізу психопатологічної симптоматики хворих. Сучасна шкала PANSS складається із 33 пунктів (симптомів), які оцінюють за сімома градаціями виразності; загальний бал варіює у діапазоні від 30 до 210, вищі відповідають тяжчому стану.

Шкала загального клінічного враження щодо тяжкості захворювання (CGI-S), запропонована M.K. Spearing et al. (1997), дозволяє визначити початкову тяжкість психічного розладу та оцінити зміни у процесі лікування.

Зміни загальних показників за PANSS і CGI-S виступили кінцевими точками у клінічних дослідженнях ефективності атипичного антипсихотика карипразину в лікуванні пацієнтів із гострою шизофренією. У трьох 6-тижневих міжнародних багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробуваннях карипразин у дозах 1,5; 3; 4,5; 6 мг достовірно ефективніше за плацебо поліпшував стан хворих за цими шкалами (Nemeth et al., 2015; Durgam et al., 2015; Durgam et al., 2014).

Ретроспективний аналіз об'єднаних даних 6-тижневих досліджень A.J. Durgam et al. (2014, 2015) показав, що використання карипразину в дозуванні 1,5-6 мг/добу достовірно збільшувало частку пацієнтів, які відповідали на лікування, порівняно із прийманням плацебо та арипіпразолу по 10 мг/добу, причому для карипразину це мало дозозалежний характер. Відповіддю на терапію вважали зміну балів за шкалою PANSS для оцінки негативних симптомів (PANSS-FSNS) $\geq 20\%$ від вихідного рівня (Earley et al., 2019).

На додачу, спікер підкреслив важливість для ресоціалізації пацієнта із шизофренією зниження тяжкості негативної симптоматики та стримування її наростання. Наразі погіршення соціального функціонування вважається не просто супутнім симптомом шизофренії, а однією з її центральних характеристик. Ефективність карипразину (3-4 мг/добу) в лікуванні переважно негативних симптомів шизофренії досліджували у 26-тижневому

багатоцентровому подвійному сліпому клінічному дослідженні з активним контролем (рисперидоном по 3-6 мг/добу) (Nemeth et al., 2017).

У пацієнтів із групи карипразину спостерігали достовірно більшу зміну балів за PANSS-FSNS відносно вихідного рівня, ніж серед тих, хто приймав рисперидон. При цьому показники за шкалами оцінки інших симптомів (позитивних, депресивних, екстрапірамідних) для груп карипразину та рисперидону практично не відрізнялися. Тож можна виключити псевдоспецифічність і стверджувати, що поліпшення негативної симптоматики у хворих, які отримували карипразин, не було пов'язане зі зменшенням чи усуненням інших симптомів.

Ведення пацієнтів із шизофренією Клінічний випадок № 1



Завідувачка відділення № 2 КНП «Психіатрична лікарня м. Маріуполь» **Галина Павлівна Статкевич** представила клінічний випадок переведення на карипразин хворої на шизофренію, яка сім разів перебувала на стаціонарному лікуванні у закладах психіатричного профілю та отримувала широкий спектр антипсихотичних препаратів. *Пацієнтка М.* (24 роки) вперше звернулася до психіатра 2016 р. На той час, за словами матері, була пасивна, бездіяльна, апатична, відлюдкувата, схильна до дратівливості, не слідувала за собою. Жінка періодично скаржилася, що чула «в голові голос матері», під час бесіди з лікарем ставила стереотипні запитання.

Особистий і соціальний анамнез. Закінчила середню школу; вступила до ВНЗ, але за 2,5 місяці покинула його, вступила до іншого, в якому згодом перевелася на заочну форму навчання, 2018 р. отримала диплом. Не працювала. Незаміжня, дітей немає.

Сімейний анамнез. Спадковість психічними захворюваннями не обтяжена; єдина дитина в родині. Вагітність у матері — без ускладнень, пологи фізіологічні, вигодовування грудне. Ранній розвиток пацієнтки без особливостей, ходити й говорити почала своєчасно. Вихованням займалася переважно мати, дівчинка була до неї дуже прив'язана та хворобливо реагувала на чужих людей.

Анамнез вживання психоактивних речовин. Відсутній.

Психіатричний анамнез. У дитинстві пацієнтка М. — спокійна, відповідальна, любила тварин; уникала контакту з людьми. Із 7-го класу почала гірше вчитися, заявляла, що у школі до неї погано ставилися, «підсміювалися», в 11-му класі такі скарги почастішали та продовжилися у ВНЗ. У грудні 2015 р. стан погіршився, пацієнтка стала дратівливою, постійно конфліктувала з батьками, войовничо ставилася до них, почала вживати нецензурні вислови, не реагувала на зауваження, викидала речі, протягом двох місяців не виходила на вулицю.

Перша госпіталізація припала на період із 12.02.2016 по 20.05.2016 р., тип нападу — галюцинаторно-параноїдний.

Діагноз та лікування. Гострий поліморфний психотичний розлад. Призначено амисульприд, галоперидол, хлорпромазин, рисперидон; короткими курсами — арипіпразол, клозапін. Пацієнтка була виписана з лікарні з поліпшенням стану, призначене приймання 400 мг/добу амисульприду.

Однак стан хворої залишався нестабільним, вона була неспокійною, не спілкувалася із друзями, не планувала працевлаштування. Повторна госпіталізація була у період із 29.05.2016 по 08.07.2016 р., тип нападу — галюцинаторно-параноїдний. Терапія — арипіпразол, карбамазепін, амисульприд, натрію вальпроат. Після поліпшення стану пацієнтку виписали, призначили 300 мг/добу амисульприду та 250 мг натрію вальпроату двічі на добу (для впливу на емоційну сферу). Ремісія була задовільною, медикаментозною; за цей період дівчина закінчила ВНЗ, намагалася працювати (приватні уроки англійської мови для дітей).

Після порушення режиму приймання амисульприду стан знову погіршився, пацієнтка казала, що її хочуть «ввести в кому», висловлювала суїцидальні думки. Дівчину госпіталізували втретє — із 22.08.2018 по 02.10.2018 р., тип нападу — параноїдний із суїцидальними думками. У лікарні її стан був нестійким, ходила відділенням стройовим кроком, на зауваження не реагувала, мотонно без зупинки питала, чи може померти, якщо проковтне ложку або клеїть ніздрі липкою стрічкою. Були призначені кветіапін, трифлуоперазин, амисульприд, флуфеназин. Після поліпшення стану дівчину було виписано, призначено амисульприд у дозі 300 мг/добу.

До весни 2019 р. — стан задовільний, пацієнтка намагалася працевлаштуватися, зустрічалася із друзями, допомагала вдома. Весною на вимогу матері дівчину перевели на кветіапін, після чого стан погіршився, знову з'явилася підозра, що її намагаються «ввести в кому», припинила спілкування з близькими. Пацієнтку було госпіталізовано вчетверте з параноїдним нападом із наростанням негативної симптоматики — з 16.05.2019 по 12.08.2019 р. Лікування в період госпіталізації: рисперидон, галоперидол, трифлуоперазин, оланзапін, арипіпразол, амисульприд, клозапін.

Після незначного поліпшення стану хвору було виписано та, на прохання матері, скеровано на консультацію до Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України (Харків). До цієї установи пацієнтку госпіталізували два рази поспіль: із 15.08.2019 до 12.09.2019 р. та з 13.09.2019 до 15.10.2019 р. Було встановлено *діагноз*: шизофренія, параноїдна форма, безперервний тип перебігу, галюцинаторно-параноїдний синдром, параноїдний дефект.

У лікарні пацієнтка стереотипно просила «ввести її в кому», вважала, що над нею проводитимуть експерименти, «чула» в голові голос матері. Рухи роботоподібні, мислення непослідовне. Лікування в період госпіталізації: галоперидол, трифлуоперазин, амітриптилін, амисульприд, клозапін, зуклопентиксол, карбамазепін, рисперидон, хлорпромазин; проведено сім сеансів електросудомної терапії. Пацієнтку виписано із незначним поліпшенням, призначено 4 мг/добу рисперидону, 1 мл галоперидолу деканоату внутрішньом'язово (в/м) один раз на місяць, 4 мг/добу тригексифенідилу, 100 мг/добу амітриптиліну, 20 мг клозапіну на ніч. Удома через три дні з'явилися галюцинаторні переживання, зниження настрою, підозрілість, дратівливість.

Із 30.10.2019 по 24.12.2019 р. перебувала у психіатричній лікарні для розв'язання питання про надання інвалідності. 02.12.2019 р. визнана інвалідом І-ї групи терміном на три роки. У лікарні спостерігалася виразна негативна і позитивна симптоматика. Терапія в період госпіталізації: амисульприд, клозапін, зуклопентиксол, амітриптилін, хлорпромазин. Під час виписки рекомендовані 50 мг клозапіну тричі на добу, 1 мл галоперидолу деканоату в/м один раз на місяць. Пацієнтка була спокійна, пасивна, малоактивна, без зацікавленості.

Терапія. 05.05.2020 р. дівчина почала отримувати карипразин у початковій дозі 1,5 мг із покроковим скасуванням клозапіну (на той час приймала у дозі 200 мг/добу). За три тижні пацієнтка отримувала 3 мг карипразину вранці, 50 мг клозапіну на ніч; негативна симптоматика зменшилася. Із 01.08.2020 р. — 6 мг карипразину вранці, 12,5 мг клозапіну на ніч. Поступово стан поліпшився, але з 30.08.2020 р. знову відзначено зниження настрою, дратівливість і проблеми зі спілкуванням. Клозапін було замінено на 200 мг кветіапіну на ніч, що сприяло поліпшенню сну та настрою. Із 07.09.2020 р. дозу карипразину зменшено до 4,5 мг/добу.

Поточний стан. Скарги у пацієнтки М. відсутні, під час бесіди поводитися адекватно, відповідає по суті, без труднощів добирає слова, маячних переживань не виявляє. Виказує бажання працевлаштуватися, але конкретних планів не має. Галюцинаторні переживання заперечує, настрої рівні, суїцидальних думок не виявляє, сон достатній. За словами матері, дівчина стала активнішою, пропонує допомогу вдома, проявляє ініціативу, іноді ходить за покупками, періодично спілкується із друзями.

Доповідачка підсумувала, що в цьому непростому клінічному випадку терапія карипразином привела до зниження позитивних і негативних симптомів шизофренії, сприятливо вплинула на настрої, комунікаційну та соціальну активність.

Клінічний випадок № 2



Про власний досвід призначення карипразину розповіла доцентка кафедри нейрореабілітації з курсом медичної психології, пульмонології та фізіотерапії, лікарка-психіатрична КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради, к. мед. н. **Майя Олександрівна Дрюченко**. *Пацієнтка Т.* (35 років) та її родичі звернулися по медичну допомогу через різке погіршення психічного стану жінки. Вона втратила роботу та на час звернення не працювала впродовж шести місяців, припинила участь у сімейних комунікаціях, мала погіршення апетиту, з'явилися безсоння та дивна поведінка. Жінка конфліктувала з рідними, але виразної агресії не виявляла. Напередодні звернення у пацієнтки раптово з'явилися збудження, ажитація, надмірна активність, поводитися неадекватно (шукала по кутках сміття, висловлювала надмірну турботу про дітей, відмовлялася від їжі). За свідченнями родичів, її стан погіршувався протягом останніх чотирьох діб.

Як свідчила сама пацієнтка Т., вона мала епізодичні слухові розлади сприйняття у вигляді «озвучених думок» самозвинувачення та оцінки власної недолугості, фрагменти синдрому Кандінського — Клерамбо (близькі обговорювали її професійну некомпетентність, нездатність виховувати дітей, виконувати сімейні зобов'язання).

Початок на попередній стор.

Це спричинило наростання тривожності, призводило до короткочасних спалахів некерованого гніву, безсоння, підозрілості, емоційної напруженості. За словами чоловіка, у пацієнтки поступово посилювалися конфліктність, агресивність, безвідповідальність, негативізм щодо виконання домашніх справ; ставали частішими неадекватні судження та висловлювання.

Сімейний анамнез. Неускладнений; народилася молодшою в родині з двома дітьми. Вагітність і пологи у матері — без особливостей. Психофізіологічний розвиток — згідно з віком. Пацієнтка та її чоловік заперечують наявність психічних розладів у батьків та найближчих родичів.

Особистий і соціальний анамнез. Навчалася у ЗОШ (9 класів) і ПТУ; працювала перукарем останні вісім років (із перервами у зв'язку з народженням дітей). Заміжня, разом із сім'єю проживає у приватному будинку; має двох дітей віком вісім та шість років.

Психіатричний анамнез. У пацієнтки Т. із пубертатного віку спостерігалися надмірна емоційна вразливість, схильність до перфекціонізму, педантичність, підвищена відповідальність. На тлі емоційної напруженості протягом останніх шести місяців психічний стан поступово погіршувався; рідні відзначали різке погіршення стану за останні чотири дні.

До амбулаторного звернення. Тривожно-депресивна ажитация тривалистю чотири дні. Сімейний лікар із метою седативної терапії призначив хлорпромазин у дозі 100 мг в/м двічі на добу. До звернення із приводу психічної патології жінка не лікувалася.

Анамнез вживання психоактивних речовин. Відсутній.

Психіатричний статус. Пацієнтка у свідомості, достатньо контактна, алло- і автоорієнтація правильні. Доступна для мовного контакту, на запитання відповідає охоче, багатослівно, не завжди по суті; легко відволікається, перестрибує з теми на тему; мова і мислення у прискореному темпі. Наявні фрагменти параноїдальних переживань щодо власної недолугості, надцинічних ідей самознищення. У розмові є елементи синдрому Кандінського — Клерамбо (ідеаторний амбулаторний автоматизм). Наявність розладів сприйняття заперечує, не виявляє. Увага нестійка. Пацієнтка гіпоманіакальна, дратівлива, легко афектує. Суїцидальних думок не висловлює. Інтелект збережений, недостатньо критична; функціональна гіпомнезія. Плани на майбутнє не сформовані.

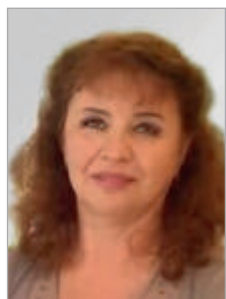
Діагноз та лікування. Гострий поліморфний психотичний розлад. Призначено карипразин за схемою: три дні — по 1,5 мг/добу, з 4-го дня — 3 мг/добу. Співбесіду з пацієнткою проводили з елементами раціональної психотерапії.

Через 14 днів після призначення лікування карипразином було проведено повторний огляд і відзначено:

- стабілізацію емоційного стану;
- редукцію параноїдальних симптоматики;
- впорядкованість у зовнішньому вигляді;
- відсутність наявних раніше елементів відчаю і депресії;
- зниження рівня конфліктності;
- відсутність суїцидальних думок;
- достатньо критичне сприйняття свого теперішнього стану, але недостатньо критичне — поведінки до початку лікування;
- бажання одужати, продовжувати приймати медикаменти, повернутися до попереднього стану;
- відсутність побічних ефектів терапії.

Поточний стан. Через три тижні після повторного огляду з пацієнткою Т. відбувся наступний контакт (через технічні причини — в телефонному режимі), який показав: вона спокійна, адаптована, дає собі раду з побутовими справами, заперечує наявність саморуїнівних та суїцидальних думок, відзначає відсутність депресивної симптоматики, відновлення сну та апетиту; плани на майбутнє достатньо адекватні. Побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням карипразину, не відзначала; налаштована на продовження амбулаторного лікування. Пацієнтці рекомендовано обстеження під наглядом сімейного лікаря, контроль маси тіла, запобігання вагітності у період терапії.

Клінічний випадок № 3



Лікарка-психіатриця КНП «Обласна клінічна установа з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради **Ірина Юрївна Гришай** також представила клінічний випадок.

Пацієнтка С. (42 роки), звернулася зі скаргами на страх смерті, відчуття, що «життя закінчилося». Вона скаржилася на боязнь гострих предметів (ножів, інструментів), тому що «вони можуть відрізати комусь руку», та весь час уявляла такі картини. Мала мінливий настрій, тривожність, швидкий плін думок, неможливість зосередитися, відчувала «отупіння» та думала накласти на себе руки, але розуміла, що хвора. Пацієнтка багато плакала, страждала на порушення сну (спала 3-4 год на добу).

Сімейний анамнез. Спадковість обтяжена (рідний дядько хворіє на шизофренію, має інвалідність). Заміжня, доросла донька проживає окремо.

Соціальний анамнез. Пацієнтка закінчила університет, працювала за фахом, але після першого звернення по психіатричну допомогу звільнилася і більше роботи не шукала. Пояснювала це тим, що не було бажання працювати та можливості знайти

«гідне місце», а також тим, що чоловік достатньо заробляє. Наразі є домогосподаркою. Шкідливих звичок не має.

Психіатричний анамнез. Вперше пацієнтка відчувала себе хворою у віці 30 років, коли відбулося порушення сну, з'явився страх смерті, знизився настрій, постійно плакала. Вона відзначала швидкий плін думок, неможливість зосередитися, відчуття не-реальності (коли дивилася телевизор, їй здавалося, що актори знаходяться поруч і звертаються до неї в думках). Жінка звернулася до психіатра, відмовилася від стаціонарного обстеження та лікування, спостерігалася амбулаторно.

Діагноз та лікування. Шизоафективний розлад, депресивний тип (афективна симптоматика тривала близько 2 місяців, а психотична — 4-5 тижнів). Призначено амісульприд у дозі 400 мг/добу, але зберігалася поганий сон, страх гострих предметів, плаксивість, страх смерті. Протягом кількох місяців маса тіла пацієнтки збільшилася на 5 кг, що вона сприйняла дуже хворобливо. Для поліпшення сну короткочасно отримувала левомепромазин у дозі 25 мг на ніч. Сон нормалізувався, стан поліпшився.

Після першого курсу терапії відзначалася стійка ремісія близько п'ятих років. Пацієнтка до лікарів не зверталася, продовжувала приймати амісульприд у дозі 200 мг/добу. В 2015 р. стан погіршився, з'явилися безсоння, неспокій, метушливість, тривога, незрозумілий страх, погіршилася працездатність, знизився настрій, думки стали «повільними». Жінка звернулася до психіатра, який призначив 40 мг/добу зипразидону. Знову спостерігалася ремісія впродовж п'яти років, пацієнтка почувалася добре.

За останні півроку в пацієнтки періодично з'являвся тремор рук, який заважав виконанню щоденних справ. Через появу цього побічного ефекту вона самостійно скасувала зипразидон та звернулася до психіатра задля перегляду терапії. У травні 2020 р. було призначено карипразин у дозі 1,5 мг/добу в один прийом уранці. Жінка самостійно почала застосовувати препарат по 3 мг/добу, оскільки дуже боялася загострення хвороби.

Поточний стан. Пацієнтка доступна для продуктивного контакту, орієнтована всебічно, охоче спілкується, настрої рівні. Маячних ідей не виявляє, галюциаторні переживання заперечує. За шкалами ВООЗ, відзначено достатньо високі показники якості життя, вона задоволена, що відсутні депресія, продуктивні симптоми. На початку лікування карипразином мала порушення сну у вигляді раннього пробудження, яке не потребувало додаткової медикаментозної корекції. Наразі скарг не висловлює. Тремор рук відсутній. Критична до хвороби.

Стратегії зміни антипсихотичної терапії у пацієнтів із шизофренією



Дотепер підручники вчать студентів тому, що шизофренія — «прогредієнтна» хвороба з наростаючим і незворотним дефектом психічної діяльності. Проте сучасні технології, як фармакологічні, так і реабілітаційні, дозволяють впливати не лише на продуктивну, але й афективну, негативну симптоматику, соціальне та трудове функціонування, міжособистісні стосунки. На думку керівника Центру психосоматики та депресій клініки «Оберіг», к. мед. н. **Сергія Олександровича Малярова**, нині щодо «оборотності» хвороби психіатрія, можливо, має більший потенціал, ніж соматична медицина.

Спікер зупинився на проблемі переведення пацієнтів із шизофренією на інший антипсихотик. За результатами досліджень застосування антипсихотиків у реальній клінічній практиці (як-то САТІЕ, 2006), близько 70% пацієнтів протягом перших 6-8 місяців підтримуючої терапії після перенесеного психотичного епізоду відмовлялися від препарату, який приймали, через непереносимість, недостатню ефективність, бажання «спробувати щось інше». Тож на сьогодні актуальним є питання щодо того, який саме «інший» препарат можна призначити пацієнтові для підтримки ремісії та подальшого розвитку соціальної адаптації.

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 11-ї редакції (МКХ-11) та Діагностичним і статистичним посібником із психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5), що видається Американською психіатричною асоціацією (АРА), вже не треба під час кожного візиту хворого встановлювати «форму шизофренії», а лише визначити наявність тих чи інших «модальностей» (dimensional assessment) (DSM-5) чи показники симптомів і перебігу психотичного стану (symptoms and course specifiers) (МКХ-11). Так, за DSM-5 у балах від 0 до 4 треба оцінити виразність: галюцинацій, маячіння, формальних порушень мислення, психомоторних, когнітивних порушень, негативної симптоматики, депресії, манії. У МКХ-11 запропоновано оцінити пацієнта щодо наявності позитивних, негативних, депресивних, маніакальних, психомоторних та когнітивних симптомів.

Оцінка за «модальностями» під час кожного візиту хворого дозволяє бачити динаміку хвороби, що, своєю чергою, допомагає обрати оптимальний препарат, який впливатиме на проблемні сфери. Якщо продуктивну симптоматику купіровано, важливо визначити виразність негативної симптоматики, яка є «зворотним боком» соціального функціонування. Для швидкої оцінки якості відновлення пацієнта може бути рекомендовано шкалу соціально-орієнтованого і соціального функціонування (PSP). Тож якщо є необхідність впливу на соціальну адаптацію пацієнта, часто постає проблема переведення його з одного антипсихотика

на інший, як-то карипразин, що є ефективним для лікування, зокрема, негативної симптоматики.

За словами лектора, через скасування антипсихотичного препарату, залежно від специфіки його фармакодинаміки, можуть розвинути такі ефекти:

- препарати з антихолінергічними ефектами (клозапін, оланзапін, кветіапін) — нудота, блювання, головний біль, пітливість, ажитация, дезорієнтація та розгубленість, екстрапірамідна симптоматика;
- лікарські засоби з антигістамінними ефектами (клозапін, оланзапін, кветіапін) — інсомнія, тривога, ажитация, неспокій;
- препарати з анти- α_1 -адренергічними ефектами (рисперидон) — тахікардія, гіпертензія;
- ліки з антидофамінергічними D_2 -ефектами (більшість антипсихотиків) — загострення психотичної симптоматики, ажитация, агресивність, акатизія, дискінезії.

Різде припинення приймання антипсихотичних засобів супроводжується різноманітними клінічними проявами. Якщо розпочати лікування другим препаратом після одномоментного скасування першого, може бути важко відрізнити наслідки припинення попередньої терапії від недоліків поточної. Тож дуже важливо припиняти застосування антипсихотиків, поступово зменшуючи дозу протягом тривалого часу.

При цьому слід враховувати періоди напіввиведення активних речовин та час досягнення їхньої стабільної концентрації у крові. Час напіввиведення може значно варіювати: він становить 5-7 год для кветіапіну та зипразидону; 20-25 год — для амісульприду, клозапіну, кветіапіну, рисперидону, галоперидолу; 30-40 год — для оланзапіну; 80-100 год — для арипіпразолу; від 40 до 350 год — для карипразину. Відповідно, варіює час досягнення стабільної концентрації активної речовини у крові (від 2-3 діб для кветіапіну і зипразидону до 15-30 діб — для карипразину) та час, упродовж якого препарат діє після скасування (від 1-2 діб для кветіапіну і зипразидону до 7-15 діб — для карипразину). Таким чином, навіть після припинення використання препарату досить тривалий час можуть зберігатися як сприятливі, так і побічні ефекти.

Карипразин має два фармакологічно активні метаболіти з подібною до карипразину дією — дезметилкарипразин (DCAR) і дидезметилкарипразин (DDCAR). Для власне карипразину та DCAR період напіввиведення становить 30-35 год, тоді як для DDCAR — 13-19 діб. Це означає, що на початку приймання швидше зростає концентрація DDCAR у крові, а рівноважний стан усіх трьох сполук досягається приблизно за три тижні. Тож про ефект препарату можна судити не раніше, ніж через 3-4 тижні після початку застосування.

С.О. Маляров зазначив, що існує три стратегії переведення з антипсихотичних препаратів. Перехід «у стик», коли одномоментно скасовують перший препарат і починають приймання другого в повній дозі, для переведення на карипразин є неприйнятним. Коли перший лікарський засіб має короткий період напіввиведення (як кветіапін або зипразидон), а другий потребує тривалого часу для досягнення стабільного рівноважного стану компонентів (як карипразин), пацієнт на кілька тижнів залишається без належної фармакологічної підтримки та може страждати від проявів синдрому скасування.

Для пероральних антипсихотиків оптимальною є така схема: застосування другого препарату (карипразину) в повній дозі розпочинають на тлі застосування першого (наприклад, кветіапіну або оланзапіну) в повній дозі. Одночасне приймання обох ліків триває чотири тижні, поки не буде досягнуто стабільного рівноважного стану компонентів другого препарату (карипразину), і лише після цього можна починати повільне поступове зменшення дози першого. Переведення з арипіпразолу, який має період напіввиведення до 100 год, на карипразин можна проводити шляхом перехресного титрування: поступово та повільно збільшують дозування карипразину із подальшим поступовим та повільним зниженням дози арипіпразолу.

Із фармакологічної точки зору шизофренія пов'язана з гіперсенситивністю дофамінових рецепторів у нігрозстріарній системі та їхньою гіпосенситивністю у корі головного мозку. Традиційні підходи до лікування шизофренії передбачають блокаду дофамінових рецепторів для купірування позитивної симптоматики, але також посилюють гіпофункцію кори, що призводить до поглиблення дефекту соціального функціонування. На думку спікера, на сьогодні у пацієнтів із шизофренією дефект соціального функціонування більшою мірою спричиняють застосуванням антипсихотиків першого покоління (нейролептиків), ніж власне хворобою.

Завдяки найвищій серед антипсихотиків афінності до D_3 -рецепторів, карипразин не посилює гіпофункцію кори та, відповідно, зменшує негативну і когнітивну симптоматику, поліпшує показники соціальної адаптації пацієнтів із шизофренією. Така унікальна фармакологічна дія карипразину дозволяє припустити, що він є ефективним для лікування залежності від психоактивних речовин, посттравматичного стресового розладу, нейродегенеративних захворювань, що потребує подальших досліджень.

Наприкінці доповіді закликав колег визначати тактику лікування, орієнтуючись не на діагноз «шизофренія», а на симптоми пацієнта, зокрема його соціальне функціонування, оцінити яке дозволяють відповідні шкали. Необхідність поліпшення показників соціального функціонування є приводом для призначення хворому терапії таким препаратом, як карипразин.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ

Діагностика коми та інших розладів свідомості	9
Біль у ділянці плеча: що ховається за діагнозом періартриту?	11
Когнітивні порушення: пошуки причин, оптимізація терапії	15
Особливості сучасної діагностики й лікування спінальної м'язової атрофії з досимптомним, раннім та пізнім початком В.О. Свистільник	21
Антисенсові олігонуклеотиди – новітній підхід до лікування нейродегенеративних захворювань А.В. Шатіло	23
Хвороба Паркінсона та нейрокогнітивні порушення: чи є світло у темряві?	26
Чіткі відповіді на відкриті запитання щодо терапії хвороби Паркінсона	28
Біль у нижній частині спини: сучасні погляди на лікування.	31
Проблема болю у спині: оптимальні методи лікування спондилоартрозу Т.М. Слободін	35
Сучасні аспекти діагностики та лікування хворих на хронічну ішемію мозку.	36
Діагностичні критерії хвороб спектра оптиконевромієліту	39
Ефективність лікування нестероїдними протизапальними препаратами у пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба	49
Когнітивні порушення, пов'язані з віком: «тиха» епідемія, що загрожує людству	50

ПСИХІАТРІЯ

Соціальне функціонування пацієнтів із шизофренією: як поліпшити показники?	3
Нові можливості фармакотерапії депресії: у фокусі ангедонія та емоційне притуплення	12

ПСИХОТЕРАПІЯ

Психотерапія страху: пути и новые решения Д.В. Русланов	17
--	----

ІНСУЛЬТ

Вторинна профілактика інсульту: що нам відомо про цилостазол?	33
Застосування прамірацетаму при ішемічному інсульті	34

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Як обрати оптимальний антидепресант для пацієнта з коморбідною патологією?	25
Персоналізована терапія хронічного болю: погляд психіатра.	30
Настанови щодо скринінгу та лікування депресії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом	43
Доказовість мужності в ситуації наляканого світу, або ерекційна дисфункція як подвійна проблема	47

НОВИНИ



США ОТРИМАЛИ ПРАВА НА ПРЕПАРАТ АРЛЕВЕРТ®

Міжнародна компанія Castle Creek Pharmaceuticals (США), яка спеціалізується на розробці інноваційних засобів для лікування пацієнтів із патологією голови та шиї, дерматологічними захворюваннями, а також іншими клінічними станами, отримала від компанії Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG (Німеччина) ексклюзивні права на використання препарату Арлеверт® у США.



«Це велика честь – зареєструвати Арлеверт® у США. Наша мета – застосовувати Арлеверт у США, спираючись на європейський досвід досліджень ефективності, переносимості й безпеки, отриманий за участю більш ніж 11 млн пацієнтів»

Доктор Грег Лічолай (Greg Licholay), президент і головний менеджер із наукових питань компанії «Касл Крік Фармас'ютикалз», США (Castle Creek Pharmaceuticals, USA)



«Я безмежно щаслива, що можливість лікування Арлевертом, яка є в усьому світі, відтепер буде доступна і в США»

Суджана Чандрасекхар (Sujana Chandrasekhar), президент Американської академії отоларингології та хірургії голови й шиї (AAO-HNS)

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Євгеній Володимирович Андрєєв, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ)

Арлеверт® – це фіксована низькодозова комбінація цинаризину й дименгідринату. Препарат зареєстрований і використовується в багатьох країнах ЄС та Україні для лікування головокружіння й запаморочення різного походження. За даними метааналізів, Арлеверт® рекомендовано як препарат першої лінії, який є значно ефективнішим за бетагістин (Shremmer, 1999).

Також у цього лікарського засобу виявлено цікаву особливість. Зменшення дози кожного з компонентів у 2,5 раза порівняно зі стандартною майже вдвічі підвищує їхню ефективність у складі препарату Арлеверт®. Можна говорити про зворотну залежність «доза – ефект» щодо цинаризину й дименгідринату у складі препарату Арлеверт®. Це позитивно впливає на його ефективність і безпеку.

Захворювання, що призводять до виникнення головокружіння, є дуже різними як за етіологією, так і за локалізацією процесу. У більшості – 80% випадків – має місце судинна, цереброваскулярна або серцева етіологія. За даними дослідження V. Otto (2008), Арлеверт® ефективно, у 3,8 раза краще за бетагістин, усував запаморочення, асоційоване з транзиторними ішемічними подіями у вертебробазиллярному басейні. Переносимість лікування препаратом Арлеверт® була оцінена як «дуже добра» і «добра» у 91% випадків.

Для бетагістину цей показник становив 73%, плацебо – 82%.

Нещодавнє масштабне дослідження, виконане A.-W. Scholtz (2016), також підтвердило ефективність лікування препаратом Арлеверт®, але вже при всьому спектрі патології, що зустрічається в медичній практиці лікарів Німеччини. Так, 85% пацієнтів відповіли на лікування «добре» і «дуже добре». Незначне покращання зафіксоване ще у 13% хворих.

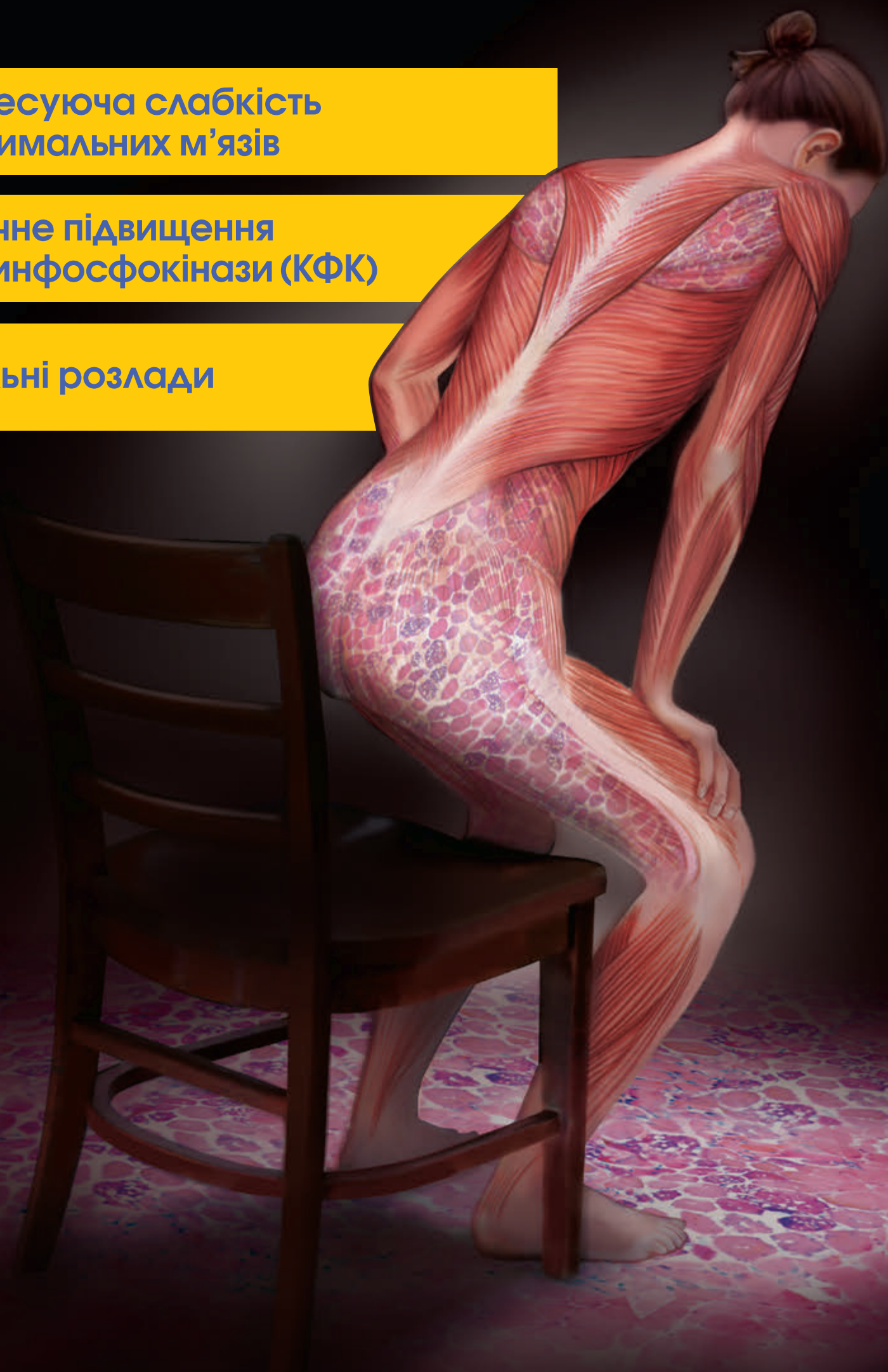
У практиці сімейного лікаря, терапевта або кардіолога Арлеверт® має переваги через свою високу ефективність незалежно від типу вестибулярних розладів, добру переносимість і потужний вегетостабілізуючий ефект, що проявляється усуненням супутніх нудоти, блювання, пітливості тощо.

www.thepharmaletter.com/article/castle-creek-gains-us-rights-to-vertigo-treatment-arlevert

Прогресуюча слабкість
проксимальних м'язів

Незначне підвищення
креатинфосфокінази (КФК)

Дихальні розлади



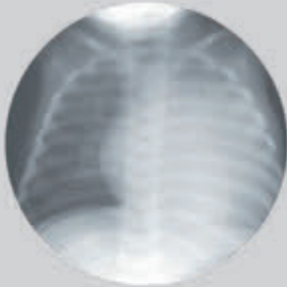
ЯКИЙ ДІАГНОЗ ВСТАНОВИТЕ ВИ?

Див. наступну сторінку





**Симптомо-
комплекс
«м'явої дитини»**



**Кардіомегалія
(у дітей
до 1 року життя)**



**Симптом
Говерса**



**Прогресуюча
слабкість
проксимальних
м'язів**



**Крилоподібні
лопатки**



**Дихальні
розлади**

ЦЕ МОЖЕ БУТИ ХВОРОБА ПОМПЕ

**Нервово-м'язове захворювання,
для якого існує лікування в Україні²**

**ДОПОМОЖІТЬ ПАЦІЄНТУ
ВЧАСНО ПОЧАТИ ЛІКУВАННЯ —
ДІАГНОСТУЙТЕ ХВОРОБУ ПОМПЕ**

ДІАГНОСТИКА ХВОРОБИ ПОМПЕ

ЯКЩО У ВАШОГО ПАЦІЄНТА Є ОДИН, АБО ДЕКІЛЬКА
СИМПТОМІВ, ПОЧНІТЬ ЗІ ШВИДКОГО ТА ДОСТОВІРНОГО
АНАЛІЗУ ЗА МЕТОДОМ СУХОЇ ПЛЯМИ КРОВІ (DBS):

- ШВИДКО
- ЛЕГКО
- БЕЗКОШТОВНО
ДЛЯ ПАЦІЄНТА

З ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ЗВЕРНІТЬСЯ ДО:
Ярослав Загоруй, тел. (050) 358-42-14*;
Ігор Нагребецький, тел. (050) 382-37-84*

Література: 1. van der Ploeg A et al. Pompe's Disease / Lancet 2008; 372:1342-1353. 2. Современные возможности лечения нейромышечных заболеваний / Здоров'я України; № 1 (44), березень 2018 р. С. 11-12

Відданість проблемі пацієнтів із хворобою Помпе

Протягом 30 років Sanofi Genzyme розвиває та забезпечує програми та послуги для пацієнтів, які страждають на рідкісні дегенеративні захворювання. Акцентуючи увагу на рідкісних захворюваннях і розсіяному склерозі, ми присвятили себе покращенню життя пацієнтів та їхніх сімей.

* Вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Адреса: вул. Жиланська, 48-50А, м. Київ 01033.

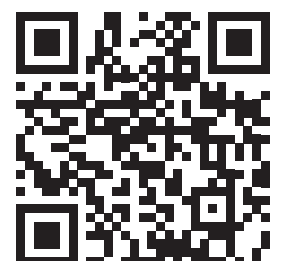
Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01.

SANOFI GENZYME



MAT-UA-2000409
28.08.2020

sanofi.ua
pompe-disease.com.ua



Діагностика коми та інших розладів свідомості

Лікування пацієнтів із набутим пошкодженням мозку та гострими або тривалими розладами свідомості (РС) на сьогодні є складною задачею, а доказова база діагностичних рішень щодо коми та інших РС – обмеженою. До вашої уваги представлено огляд рекомендацій, створених групою експертів із питань коми та хронічних РС Європейської академії неврології (EAN), щодо найсучасніших методів діагностики РС. Зокрема, було узагальнено дані, отримані за методами огляду хворого в ліжку, функціональної нейровізуалізації та електроенцефалографії (ЕЕГ).

Визначення свідомості у пацієнтів, що не реагують, за допомогою клінічного обстеження є важким завданням. Оскільки хворі повинні бути у стані неспання, виявляти усвідомлені мотиви до мобілізації рухової функції, яка має бути збережена до ступеня, що можна чітко виміряти. До того ж усі ці вимоги слід виконувати під час обстеження [1-4].

Ще більше ускладнює процес те, що походження багатьох клінічних ознак у пацієнтів із РС не зовсім зрозуміле, а їхнє значення стосовно оцінки наявності свідомості у хворого є ще менш чітким [2, 5, 6]. Окрім того, наявність свідомості може посилюватись і слабшати як у короткостроковій (секунди – години), так і тривалішій (дні) перспективі. Наприклад, хоча візуальне відслідковування передбачає стан мінімальної свідомості (СМС), він інколи хаотично виникає протягом дня і може бути спричинений лише деякими помітними подразниками (як-то власне обличчя пацієнта, відбите у дзеркалі) або конкретними ситуаціями (наприклад, посилення збудження у присутності родичів) [3, 4, 7-14]. Незалежно від цього стан свідомості часто поліпшується протягом місяців, а іноді навіть років після травми мозку [3, 15-18].

Таким чином, не дивно, що до 40% осіб із РС, з якими немає комунікації, можуть бути помилково класифіковані як такі, що перебувають у вегетативному стані / стані синдрому неспання без сприйнятливості (VS/UWS) [5, 6, 19, 20]. Це спричиняє значні етичні та практичні ускладнення для пацієнтів і доглядальників, що стосуються прогнозу, лікування, розподілу ресурсів та рішення про від'єднання хворого від апарата життєзабезпечення [21-30].

Обмежені знання щодо РС посилюють цю дилему. Неврологам добре відомий класичний синдром «замкненої всередині людини» (псевдокома), за якого частково збережені рухи очей дозволяють комунікувати з когнітивно інтактними, але паралізованими пацієнтами [31]. Однак набагато менш відомий факт, що інші хворі можуть бути нездатними взаємодіяти із зовнішнім світом через повний руховий параліч або порушення мови, хоча й перебувають у свідомості.

Вперше цей стан прихованої свідомості був задокументований 2006 р. у знаковій роботі А.М. Owen et al. [32]. Автори показали, що жертва дорожньо-транспортної пригоди молодого віку, яка відповідала клінічним критеріям VS/UWS, могла виконувати команди, лише модулюючи метаболічну активність свого мозку, виміряну за допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії (фМРТ) [32].

Саме тому протягом останніх двох десятиліть були розроблені парадигми виявлення свідомості за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), фМРТ та електроенцефалографії (ЕЕГ) для доповнення клінічної оцінки РС (останні огляди див. за посиланнями [1, 33, 34]). Вони включають:

- активні парадигми, згідно з якими пацієнтів просять виконувати різні когнітивні завдання [20, 35-39];
- пасивні парадигми, що спираються на оцінку функціональної зв'язності у відповідь на зовнішні подразники [40];
- оцінку спонтанної мозкової діяльності під час відпочинку [20, 41-45].

Певні дослідження в межах активної парадигми показали, що хоча особи з тяжкою травмою мозку можуть не виявляти жодних ознак свідомості за результатами обстеження біля ліжка, деякі з них усвідомлено модулюють свою мозкову діяльність за командою, навіть зрідка відповідаючи на запитання «так/ні» та виконуючи завдання на відтворення психічних образів [36]. Дійсно, близько 15% пацієнтів, що згідно з поведінковими ознаками перебувають у стані VS/UWS, здатні реагувати на команди, змінюючи свою мозкову активність при застосуванні парадигми активної свідомості на основі даних ЕЕГ та/або фМРТ. Це дозволяє припускати наявність у них прихованих когнітивних можливостей [1].

Хоча залишається багато проблем, зокрема щодо діагностичних визначень РС та чутливості й специфіки парадигм свідомості, ці дані відкрили шлях для кращого розуміння РС [1, 46]. Відповідно, з'явилися нові концепції, які кидають виклик усталеній неврологічній практиці, зокрема щодо когнітивної рухової дисоціації (реагування на команди під час проведення фМРТ і ЕЕГ незважаючи на відсутність реакції при обстеженні біля ліжка пацієнта) та рухової дисоціації ділянок кори головного мозку, які відповідають за активність вищого порядку (свідчення фМРТ та ЕЕГ про асоціацію активності кори у відповідь на пасивні стимули в осіб із клінічно низькою реакцією або без неї) [47, 48].

Таким чином, мультимодальна оцінка за допомогою ПЕТ, фМРТ та ЕЕГ разом зі стандартизованими клінічними шкалами поведінки забезпечують надійніший аналіз стану свідомості та функцій кори головного мозку вищого порядку,

ніж звичайне обстеження біля ліжка пацієнта. Проте ці знання поки що широко не застосовується у клінічній практиці. Тому вичерпні рекомендації щодо діагностики коми та інших РС, основані на найкращих доступних наукових та клінічних даних, є вельми корисними для клініцистів.

Методи

Мета створення настанови – розробити рекомендації, що ґрунтуються на наявних доказах стосовно діагностики та класифікації коми й інших РС. Зокрема, експертна група висвітлює інструменти клінічного обстеження біля ліжка пацієнта та лабораторні дослідження методами функціональної нейровізуалізації (ПЕТ, фМРТ) і ЕЕГ, включно із транскраніальною магнітною стимуляцією (TMS) та реєстрацію викликаних потенціалів.

Визначення

Термін «розлади свідомості» охоплює стан пацієнтів у комі, VS/UWS та СМС. Кому може бути визначено як стан глибокої несвідомості, від якого пацієнта неможливо збудити. Принципово важливо, що очі закриті й відсутній нормальний цикл сну/неспання. Зазвичай це триває лише кілька днів або тижнів після гострої черепно-мозкової травми [49].

Термін «вегетативний стан / стан синдрому неспання без сприйнятливості» (VS/UWS) позначає стан неспання без (клінічних ознак) свідомості [19]. Такі пацієнти можуть відкривати очі, але виявляють лише рефлекторну (тобто мимовільну) поведінку, і тому вважається, що вони не усвідомлюють себе та оточення.

На відміну від цього, у пацієнтів зі станом мінімальної свідомості (СМС) виявляються однозначні ознаки неректорної кортикально-опосередкованої поведінки, що виникає непослідовно, але відтворюється у відповідь на подразники оточення [7, 50]. Хоча деякі пацієнти із СМС здатні певною мірою виконувати команди, функціональний зв'язок із ними неможливий. Диференціація між VS/UWS та СМС є, ймовірно, поступовою (тривалою), а не бінарною («все або нічого»), і стан деяких пацієнтів із VS/UWS, що вижили, може відновитися до СМС або кращого навіть через роки після травми мозку [3, 15-18, 51].

Наразі визнано неоднорідність СМС, та, отже, стан пацієнтів може бути класифікований відповідно до ступеня поведінкової реакції при СМС на «СМС плюс» (якщо вони здатні виконувати команди, вимовляти зрозумілі слова та/або демонструвати довільне спілкування) чи «СМС мінус» (якщо вони виявляють лише довільні ознаки свідомості, такі як реакція на локалізацію болю або візуальне слідування, але відсутня поведінка, що наводить на думку про розуміння мови) [52]. Хворі, в яких відновлюється функціональне спілкування або використання функціональних об'єктів, вважаються такими, що «вийшли із СМС» [7].

Порушення свідомості необхідно диференціювати від умов, що імітують несприйнятливість, але за яких свідомість є інтактною. Як зазначалося вище, при синдромі «замкненої всередині людини» пацієнт усвідомлює мову і, незважаючи на анартрію та тетраплегію, здатний спілкуватися за допомогою частково збережених рухів очима [31].

Важливо, що хворі, які не виконують команди під час обстеження біля ліжка, але здатні реагувати на них змінами мозкової активності при застосуванні парадигми активної свідомості на основі фМРТ та ЕЕГ, вважаються такими, що перебувають у стані когнітивної моторної дисоціації [47]. Останній також відомий як поведінковий СМС, функціональний синдром «замкненої всередині людини» або «прихованої свідомості» [16, 20, 53-55].

Методологія

Мета співпраці членів робочої групи EAN із питань коми та хронічних розладів свідомості з 10 європейських країн полягала у виявленні клінічних та наукових досліджень із використанням підходу PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome – пацієнт, втручання, об'єкт порівняння, результат втручання) відповідно до певних питань [57]. Вони були згруповані за трьома темами:

- клінічне обстеження;
- функціональна нейровізуалізація;
- методи ЕЕГ, включно із застосуванням викликаних потенціалів та транскраніальною магнітною стимуляцією (ТМС).

Через відсутність золотого стандарту клінічна оцінка наявності ознак свідомості біля ліжка пацієнта за допомогою стандартизованих інструментів, зокрема переглянутої шкали відновлення після коми (CRS-R), розглядалася як еталонна

методика [1, 58]. У науковій базі даних PubMed, згідно зі стандартними методами, був проведений пошук відповідної літератури, опублікованої за період з 1 січня 2002 по 31 грудня 2018 рр.

Початком обрали січень 2002 р., оскільки саме тоді в медичну літературу ввели термін «стан мінімальної свідомості» [7]. Пошук був обмежений публікаціями англійською мовою та результатами, отриманими для дорослих пацієнтів із гострим/хронічним і травматичним/нетравматичним пошкодженням мозку. Дані обробляли та інтерпретували за допомогою системи розробки й оцінки рекомендацій (GRADE) [59]. Якість доказів оцінювали як високу, помірну, низьку або дуже низьку; рекомендації були класифіковані як сильні або слабкі [59].

Результати

Рекомендації щодо клінічного обстеження

Рекомендація 1. Незважаючи на брак результатів якісних досліджень, для оцінки ознак довільних рухів очей вкрай важливо пасивно відкривати їх пацієнтам без мимовільного або викликаного стимуляцією відкривання очей (*дуже низький рівень доказовості, сильна рекомендація*).

Як показує досвід членів робочої групи, ігнорування цієї простої поради є однією із причин, через яку може бути пропущений синдром «замкненої всередині людини». Перш ніж оцінювати ознаки свідомості, хворого слід правильним чином розбудити. Обстежувач має пам'ятати, що важливо відстежувати як вертикальні, так і горизонтальні рухи очей, оскільки в осіб із класичним синдромом «замкненої всередині людини» зберігаються лише вертикальні [31, 66]. Якщо пацієнт не виявляє рухів очей за командою, потрібно спостерігати за візуальним відстеженням (за допомогою дзеркала; див. Рекомендацію 2).

Відкривання повік дозволяє діагностувати синдром «замкненої всередині людини», СМС та пацієнтів у свідомості із порушеннями рухів повік (наприклад, птозом) [67]. Спротив пасивному відкриванню очей може бути ознакою збереженої свідомості [68].

Рекомендація 2. Беручи до уваги те, що дзеркало є зручним приліжковим інструментом, рекомендовано завжди використовувати його у пацієнтів із РС для діагностики візуального відстеження (*низький рівень доказовості, сильна рекомендація*).

Під час оцінки візуального відстеження необхідно виключити кортикальну сліпоту, пошкодження зорових нервових структур та центральний або периферичний окоруховий параліч [69]. Регулярне повторне оцінювання є важливим, оскільки рівні свідомості інколи швидко змінюються [3]. Якщо дзеркало не викликає відповіді, можуть бути використані інші подразники, зокрема фотографії пацієнта чи родичів або особисті предмети.

Рекомендація 3. Незважаючи на брак відповідних результатів досліджень, мимовільна рухова поведінка та автоматичні рухові реакції, як-от висмикування трубки, подряпування носа, хапання простирадла, схрещування ніг та «локалізовальна поведінка», можуть спостерігатися та документуватися в медичних картках пацієнтів, оскільки відображають вищий рівень залишкової свідомості (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*) [70].

Дійсно, деякі спонтанні прояви поведінки пропонується вважати такими, що вказують на кортикально опосередковані здатності, такі як автоматичні рухові реакції (оцінка за CRS-R) або психомоторне збудження [58, 71]. Спостереження за спонтанною руховою поведінкою, що може бути навмисною або ненавмисною, здатне допомогти діагностувати «приховану свідомість», наприклад за допомогою таких аналітичних підходів, як переглянутий інструмент оцінки рухової поведінки, або суб'єктивних, що основані на колективному досвіді доглядальників (наприклад, «відчуття РС») [28, 70, 72]. Експерт повинен пам'ятати про такі об'єктивні фактори, як паралічі черепних нервів, центральні й периферичні причини квадриплегії, тяжка спастичність, гіпокінезія, брадикінезія та гіпертонус/гіпотонус [69].

Рекомендація 4. Оскільки CRS-R є у вільному доступі, доцільно використовувати CRS-R для класифікації рівня свідомості (*помірний рівень доказовості, сильна рекомендація*). Це стосується як хворих із підгострими РС у відділенні інтенсивної терапії (BIT) за умов припинення (або зведення до мінімуму) седації, так і хронічних пацієнтів у реабілітаційних установах та закладах тривалого догляду.

Робоча група визнає, що застосування CRS-R може спричинити логістичні проблеми, потребує багато часу (15-60 хв) і наявності досвідченого персоналу. За умов обмеження в часі для контролю стану пацієнта як альтернативу використовують й інші методи, однак слід пам'ятати про їхню знижену чутливість до виявлення СМС (див. Рекомендацію 6). Дослідник повинен повідомити про показники за підшкалами CRS-R або застосовувати для діагностики модифікований показник, оскільки застосування загального бала обмежує диференціювання VS/UWS від СМС [76, 77].

Початок на попередній стор.

Слід враховувати такі модифікувальні фактори, як рухові, зорові, слухові та/або когнітивні порушення (мови, пам'яті, гнучкості мислення, уваги), інтубація, седация та оточення (наявність/відсутність родичів) [13, 14, 69, 78]. Дані одного дослідження дозволяють припустити, що присутність членів сім'ї може збільшити шанси виявити зорові реакції [13].

Рекомендація 5. Класифікацію рівнів свідомості ніколи не слід здійснювати на основі ізольованих оцінок (*низький рівень доказовості, сильна рекомендація*).

Рекомендація 6. Робоча група рекомендує використовувати шкалу детальної оцінки стану ареакивних пацієнтів (FOUR) для оцінки рівня свідомості в осіб із РС у ВІТ замість шкали ком Глазго (GCS) (*помірний рівень доказовості, сильна рекомендація*).

FOUR менш чутлива, ніж CRS-R, проте є зручнішою для частого оцінювання клініцистами та медсестрами у ВІТ за умов, коли час нерідко обмежений, а пацієнти інтубовані [61, 63]. На відміну від GCS, FOUR включає оцінку рухів очей, що зменшує ймовірність неправильної діагностики синдрому «замкненої всередині людини» та СМС і дозволяє точніше розрізнити пацієнтів у комі й тих, що виходять з цього стану [61-63, 67].

Рекомендація 7. Пропонується розглядати можливість застосовувати переглянуту шкалу коми й ноцицепції (NCS-R) для регулярного моніторингу ознак дискомфорту (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Лікарі та медперсонал повинні проводити скринінг на наявність ознак дискомфорту як під час маніпуляцій / щоденного догляду, так і коли хворий перебуває у стані спокою [84, 88]. Однак слід мати на увазі, що використання NCS-R значною мірою залежить від рухових можливостей, збереженої сенсорної функції та того, чи інтубований пацієнт [86].

Рекомендація 8. Недоцільно застосовувати метод оцінки сплутаності свідомості у пацієнтів, які перебувають у ВІТ (CAM-ICU) (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Вважається, що для осіб із тяжким пошкодженням мозку, що класифікований як делірій, кориснішим буде детальне неврологічне обстеження із застосуванням CRS-R. Важливо пам'ятати про можливість спрощення (наприклад, категоризацію всіх хворих як таких, що перебувають у стані свідомості, делірію чи коми).

Дослідження із застосуванням функціональної нейровізуалізації

Рекомендації 1-3 співвідносяться із застосуванням ПЕТ та фМРТ у стані спокою, рекомендації 4-6 стосуються пасивних та активних парадигм фМРТ. Для остаточного аналізу було включено 44 публікації [20, 36, 40-42, 48, 54, 93-128].

Рекомендація 1. ПЕТ із застосуванням фтородезоксиглюкози у стані спокою може розглядатися як частина мультимодальної оцінки стану пацієнтів у непритомному стані (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*). Сучасні дані свідчать, що ПЕТ у стані спокою має високу чутливість та специфічність для диференціації між VS/UWS та СМС [20, 41, 54, 93, 94]. Необхідно забезпечити високі технічні стандарти, виключити модифікувальні фактори (наприклад, цукровий діабет, епілепсію) та забезпечити достатню активізацію хворого під час ін'єкції індикатора.

Рекомендація 2. Якщо показано стандартну клінічну (структурну) МРТ, пропонується додати послідовне проведення фМРТ у стані спокою як частину мультимодальної оцінки (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Виконання фМРТ у стані спокою також може надати цінну інформацію щодо пацієнтів під дією седативних препаратів, але артефакти седатії та руху можуть впливати на результати [129].

Рекомендація 3. Як зазначено у Рекомендації 2, слід додавати послідовне проведення фМРТ у стані спокою до мультимодальної оцінки, коли показане проведення стандартної (структурної) МРТ. Однак мережа пасивного режиму роботи мозку — це лише одна з кількох мереж для проведення фМРТ у стані спокою, які можуть бути використані для доповнення поведінкової оцінки в осіб із РС (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Інші мережі, які слід брати до уваги, включають слухову, візильну, виконавчу та лобово-тім'яну.

Рекомендація 4. Враховуючи незначний ефект та гетерогенність підходів, пропонується використовувати лише методи фМРТ пасивному режимі роботи мозку в протоколах досліджень (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Рекомендація 5. Пропонується розглядати методи фМРТ в активному режимі роботи мозку як частину мультимодальної оцінки стану пацієнтів, які не реагують на команди, що віддають під час огляду біля ліжка (*помірний рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Методи проведення фМРТ у режимі активної роботи мозку дозволяють ідентифікувати конкретну і важливу групу пацієнтів, які можуть виконувати команди незважаючи на те, що зовсім не реагують на них при обстеженні біля ліжка (когнітивно-рухова дисоціація). Слід пам'ятати, що седативний ефект та когнітивні порушення, такі як розлади мови, можуть спотворювати результати, і, що важливо, відсутність

реагування на команди не є доказом відсутності свідомості. З цього випливає, що фМРТ у режимі активної роботи мозку має високу специфічність, але дуже низьку чутливість для виявлення «прихованої свідомості».

Рекомендація 6. Пропонується використовувати виразні подразники для обстеження пацієнтів із РС за допомогою фМРТ (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Методи на основі ЕЕГ, включно із ТМС-ЕЕГ та застосуванням викликаних потенціалів

Рекомендації 1-3 стосуються стандартної ЕЕГ (стан спокою), 4-6 — підходів до оцінки свідомості, зокрема ЕЕГ високої щільності, ТМС-ЕЕГ та застосування викликаних потенціалів. До остаточного аналізу було включено 30 публікацій [37-39, 41, 43, 54, 119, 127, 130-151].

Рекомендація 1. Візуальний аналіз результатів клінічної стандартної ЕЕГ, імовірно, дозволяє з високою специфічністю, але низькою чутливістю виявляти осіб зі збереженою свідомістю (*низький рівень доказовості, сильна рекомендація*) [119, 130].

Стандартна ЕЕГ доповнює поведінкову та нейровізуальну оцінку РС. Дуже важливо виключити безсудомний епілептичний статус. Слід зробити акцент на аналізі фоновой активності ЕЕГ та реакції ЕЕГ на зовнішні подразники. Реактивний задній α -ритм під час неспання, найімовірніше, включає VS/UWS і асоційований зі сприятливим наслідком [152]. Результат у вигляді ізольованої за достатнього технічного стандарту ЕЕГ у неседованого пацієнта несумісний зі збереженою свідомістю.

Рекомендація 2. Невізуальний (тобто числовий) аналіз стандартної ЕЕГ поки недоцільно застосовувати для диференціації між VS/UWS та СМС (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Однак нещодавнє дослідження з використанням методів комп'ютерного осмислення показало, що подібне представлення діагнозу може бути здійснене за умови зменшення кількості датчиків ЕЕГ від високої (256 електродів) до низької щільності (16 електродів) [45].

Рекомендація 3. Пропонується використовувати ЕЕГ під час сну для диференціації між VS/UWS та СМС як частину мультимодальної оцінки (*низька рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Наявність фази повільного сну (без швидких рухів очей — non-REM, 3-ї стадії; відносний ризик [BP] 5,90; 95% довірчий інтервал [DI] 2,32-15,01) або фази швидкого сну (BP 4,34; 95% DI 2,11-8,90), можливо, сприяє більш точній диференціації між VS/UWS та СМС, ніж «сонні веретена» (BP 1,78; 95% DI 1,33-2,39). Аналіз даних ЕЕГ сну за допомогою методів комп'ютерного осмислення може забезпечити додаткову діагностичну точність [154].

Рекомендація 4. Можливо розглянути застосування кількісного аналізу ЕЕГ високої щільності для диференціації між VS/UWS та СМС як частину мультимодальної оцінки (*помірний рівень доказовості, слабка рекомендація*).

ЕЕГ високої щільності, імовірно, відіграватиме у майбутньому важливішу роль для диференціації між VS/UWS та СМС. Комп'ютерне осмислення і подібні алгоритми аналізу видаються перспективними [155, 156]. Застосування активної парадигми з ЕЕГ високої щільності (та, зокрема, низької) дозволяють визначити конкретну групу пацієнтів, які можуть реагувати на команди, хоча при обстеженні біля ліжка реакція відсутня (тобто за когнітивно-рухової дисоціації) [38, 48].

Парадигми ЕЕГ високої щільності мають високу специфічність, але дуже низьку чутливість для виявлення прихованої свідомості. Однак статистичний аналіз є складним завданням, а докази валідності — визначальними [157, 158]. Для майбутніх досліджень ЕЕГ високої щільності рекомендовано вдосконалювати парадигми свідомості та методи аналізу, включно з оптимізацією статистичного аналізу, а не збільшення кількості електродів ЕЕГ.

Рекомендація 5. Когнітивні викликані потенціали для диференціації між VS/UWS та СМС можна розглядати як частину мультимодальної оцінки (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Викликані потенціали P300, імовірно, дозволяють краще розрізнити VS/UWS та СМС, ніж негативна неузгодженість. Чутливість до всіх когнітивних викликаних потенціалів є низькою навіть у здорових суб'єктів [37, 39, 136-145, 158, 159]. На додаток до візуального аналізу, оцінка цих потенціалів повинна включати статистичний аналіз, а можливо, й комп'ютерне осмислення та подібні алгоритми.

Рекомендація 6. Пропонується розглянути застосування ТМС-ЕЕГ для диференціації між VS/UWS та СМС як частину мультимодальної оцінки (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Сучасні дані свідчать, що ТМС-ЕЕГ має високу чутливість і специфічність для диференціації між VS/UWS і СМС та, імовірно, відіграватиме важливішу роль у майбутньому [54, 147-151].

Обговорення

Докази на підтвердження класифікації коми та тривалих РС є поки що досить обмеженими, але їхня кількість зростає. Важливо зазначити, що недорогі та прості у застосуванні методи обстеження біля ліжка пацієнта можуть чинити негайний клінічний вплив. Деякі з них були висвітлені, включно

з важливістю відстеження довільних рухів очей за допомогою дзеркала (за потреби після пасивного відкриття очей екзамнатором). Слід покладатися на багаторазові, а не поодинокі клінічні оцінки (переважно за допомогою CRS-R), надавати перевагу шкалі FOUR перед GCS за гострих станів, застосовувати візуальний аналіз стандартної ЕЕГ, зокрема пошук швидких та повільних хвиль сну.

Є безліч інших клінічних маркерів обстеження біля ліжка, які не були розглянуті через брак достатньої кількості даних, але які видаються перспективними [12, 28, 68, 70, 162-167]:

- дослідження спротиву відкриванню очей;
- реагування на команди після автоматизованої папілометрії;
- кількісна оцінка візуального відстеження;
- стандартизований рейтинг спонтанної рухової поведінки;
- можливість перорального годування;
- свідчення щодо циркадних ритмів;
- використання вегетативних реакцій, таких як посилене слиновиділення з помітними подразниками, модуляція серцевого циклу;
- свідчення про спостереження, зроблені молодшим медперсоналом.

На відміну від методів клінічного обстеження біля ліжка пацієнта, парадигми оцінки свідомості, що включають ЕЕГ високої щільності, ПЕТ та фМРТ, є складними з точки зору логіки й потребують значної технологічної та обчислювальної експертизи. Однак вони дозволяють уточнити оцінку свідомості та кортикальної функції вищого порядку. Тому мультимодальне оцінювання на основі методів ЕЕГ (зокрема ТМС-ЕЕГ) і нейровізуалізації корисне для виявлення «прихованої свідомості» за її наявності та уникнення помилкового діагностування у хворих без реакцій на команди чи інших ознак свідомості при обстеженні біля ліжка. Проте майже всі дані надходять з обсерваційних одноцентрових досліджень із добре відомими помилками оцінювання, зумовленими суб'єктивними факторами, як-от слабка потужність, випадковість вибірки та участь пацієнтів у кількох дослідженнях.

Тому необхідна співпраця між центрами, і ключовим питанням є зовнішнє підтвердження парадигм свідомості, отриманих з одноцентрових досліджень із застосуванням фМРТ, ПЕТ та ЕЕГ [42, 44, 45]. За відсутності золотого стандарту класифікації свідомості точні оцінки чутливості та специфічності активних, пасивних і спокійних парадигм на основі ЕЕГ та нейровізуалізації неможливі. Це невід'ємна проблема дослідження свідомості. Наприклад, пацієнта, який клінічно не реагує, але здатний виконувати команди під час проведення фМРТ, слід вважати таким, що є у свідомості, а не «помилково позитивним». Серійні оцінки можуть збільшити діагностичну значимість та виявлення ознак свідомості за використання фМРТ/ПЕТ та ЕЕГ у хворих, в яких спочатку не було таких ознак [138, 146, 149].

Нещодавні рекомендації Американської академії неврології (AAN) 2018 р. щодо РС були зосереджені на діагностиці, природному анамнезі, прогнозі та лікуванні тривалого РС (тобто принаймні 28 днів після травми головного мозку) [168]. У настанові наголошено на необхідності ретельних і багаторазових мультимодальних оцінок для підтвердження збереженої свідомості у пацієнтів із РС. Окрім того, до них включені рекомендації щодо коми та гострого РС (тобто <28 днів після травми головного мозку), а за свідченням багатонаціональної робочої групи (яка представляє 10 європейських країн), діагностичні процедури та наукові стандарти в різних країнах суттєво відрізняються [169]. Однак слід мати на увазі, що наукова література з питань РС зазвичай базується на результатах дуже обмеженої кількості клінічних груп, тому перекривання даних пацієнтів, залучених до різних досліджень, часто не вдається уникнути.

Безумовно, необхідні додаткові, незалежні та методологічно надійні багатоцентрові дослідження. Автори сподіваються, що дані рекомендації можуть послужити відправною точкою для вдосконалення та обміну діагностичними методологіями і практичним досвідом серед європейських країн. Варто зазначити, що важливо заохочувати мережеву співпрацю для підтримки та поширення застосування трудомістких технологій (наприклад, централізованого аналізу даних ЕЕГ, фМРТ та ПЕТ) як для клінічних, так і дослідницьких цілей.

Висновки

Насамкінець автори зазначають, що стандартизовані клінічні шкали оцінювання, такі як CRS-R і FOUR, що включають ретельну перевірку довільних рухів очей, методики на основі ЕЕГ та функціональну нейровізуалізацію (фМРТ, ПЕТ), повинні бути інтегровані до комплексного еталонного стандарту. Це означає, що у кожного конкретного пацієнта потрібно визначити рівень свідомості, що є найвищим при виявленні будь-якого із трьох підходів — клінічного, ЕЕГ, нейровізуалізації.

Підготував Роман Долинський

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті www.ean.org

Біль у ділянці плеча: що ховається за діагнозом періартриту?

Цьогоріч у вересні в Одесі пройшла міжнародна неврологічна конференція «XII Нейросимпозіум», у межах якої були висвітлені актуальні питання сучасної неврології. Представляємо до вашої уваги огляд доповіді лікаря-невролога, професора кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2, засновника та співголови ГО «Всеукраїнська організація лікарів-профпатологів та лікарів медицини праці», д. мед. н. Сергія Геннадійовича Сиви.



С.Г. Сова

Поширеність та причини виникнення болю в ділянці плеча

У своїй доповіді професор С.Г. Сова привернув увагу лікарів до поширеної проблеми болу в ділянці плеча, з якою пацієнти звертаються до широкого кола лікарів різного фаху: ортопедів, травматологів, ревматологів, неврологів та лікарів загальної практики. У 70% осіб біль у ділянці плеча з'являється принаймні раз на життя, частіше у праездатному віці — 35–65 років. Рівень первинного звернення досить високий і становить 14,7/1000 пацієнтів/рік (Cadogan et al., 2011). Причина такого болу у більшості випадків полягає в особливостях та інтенсивності фізичних навантажень — спортивних і професійних (Широков, 2012; Smith et al., 1992).

Висока частота ураження ділянки плеча зумовлена анатомічними особливостями будови плечелопаткового сполучення, а саме:

- найбільша серед усіх суглобів амплітуда рухів у плечовому суглобі;
- низька конгруентність суглобових поверхонь лопатки та головки плечової кістки;
- наявність суглобової хрящової губи;
- велика за розміром суглобова капсула, до якої кріпиться сухожилля надостного м'яза та довгої головки біцепсу;
- відсутність внутрішньосуглобових зв'язок;
- складність біомеханічної системи, яка поєднує верхню кінцівку з тулубом.

Введеній ще 1872 р. S. Duplay термін «плечопатковий періартрит» досі зустрічається в медичних заключениях. Але сьогодні цей діагноз вважається збіральним анахронізмом, оскільки включає широкую групу захворювань навколосуглобового апарату, до якої відносяться: ураження манжети коротких (надостного, підостного, малого круглого, підлопаткового м'язів) та довгих ротаторів плеча (двоголового, дельтоподібного, великого круглого м'язів, найширшого м'язу спини), бурсити (субакроміальний, субдельтоподібний, підсухожилковий сумки великого круглого м'яза тощо), ураження зв'язок сухожиль (лігаментити, тендиніти, етензити).

Основні аспекти діагностики

Рутинний алгоритм діагностики передбачає збір скарг та анамнезу, враховуючи біль, порушення біомеханіки рухів, слабкість, тривалість захворювання, умови виникнення й посилення болю, попередні лікувальні заходи та їхню ефективність тощо. Огляд включає оцінку атрофії м'язів, наявності ознак запалення, деформації, симетрії кінцівок, вертикальних та горизонтальних топографічних ліній, біомеханіки м'язових ланцюгів у статичі й динаміці. Крім того, необхідно проводити пальпацію (наявність гіпертонусу, больових та тригерних точок, структурних порушень, патологічних зміщень) і клінічний скринінг із використанням специфічних клінічних тестів для первинної ідентифікації уражених структур.

Лабораторне обстеження передбачає загальноклінічну лабораторну оцінку, ревмопроби, аналіз функції щитоподібної залози, специфічних маркерів системних хвороб, мінерального обміну, генетичне тестування та ін., а інструментальне — різні види візуалізації, денситометрію, електронейроміографію тощо. Важливо також виконувати пункційні техніки (Garving et al., 2017; Широкова, 2012).

Доповідач підкреслив, що попереднє встановлення топічного діагнозу стає можливим

при проведенні первинного клінічного скринінгу вже на першому візиті до лікаря. Тому далі у своїй доповіді він зупинився на методах діагностики найпоширеніших уражень навколосуглобових тканин, які супроводжуються симптоматикою болю в області плеча.

Було продемонстроване клінічне тестування м'язів ротаторної манжети, наведені діагностичні критерії ураження ключично-акроміального сполучення, «синдрому зіткнення» і «синдрому замороженого плеча», SLAP-синдромів та уражень периферичної нервової системи. Важливо зауважити, що запорукою ефективної терапії больової симптоматики у ділянці плеча є раннє встановлення точісного діагнозу та визначення етіопатогенетичних механізмів розвитку захворювання.

Оптимальна терапія

Основними принципами лікування болю в області плеча є:

- індивідуалізований підхід, який має ґрунтуватися на визначенні етіології та топіки уражених структур;
- залежно від встановленого діагнозу – забезпечення функціонального спокою верхньої кінцівки, або навпаки – раннє призначення кінезіотерапії та лікувальної фізкультури, постізометричної релаксації м'язів, лікувального масажу та ін.;
- використання у гострому періоді захворювання патогенетичної протизапальної та анальгетичної терапії, як-то анестетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикостероїди, а також ад'ювантних фармакологічних засобів (міорелаксантів, антиконвульсантів).
- при певних нозологіях позитивні результати отримані від застосування плазмо-, рефлексо-, фізіо- та бальнеотерапії за відсутності значущого ступеня доказовості цих методів натепер;

- хірургічне лікування при первинному грубому структурному пошкодженні періартикулярних тканин та неефективності консервативного лікування (за показанням).

Додавання міорелаксантів у схему лікування м'язово-скелетного болю є світовою практикою, оскільки вони допомагають розірвати патологічне коло «біль — м'язовий спазм — ішемія — біль». Представником цієї групи ад'ювантних засобів є тіоколіхікозид (**Тійозид®** компанії Nobel) — міорелаксант центральної дії з плейотропним анальгетичним ефектом, який є напівсинтетичним похідним колхіцину (природного протизапального глікозиду квіткового насіння *Superba gloriosa*). Препарат проявляє селективну афінність до рецепторів ГАМК і гліцину та забезпечує міорелаксуючий ефект переважно на супраспінальному рівні.

Ефективність тіоколікозиду підтверджено багаторічними європейським досвідом використання та накопиченими на даний час результатами досліджень, частину яких наведено у доповіді. Так, порівняння приймання 8 мг тіоколікозиду двічі на добу із 75 мг прегабаліну перед сном у 40 пацієнтів засвідчило однакову ефективність знеболення. Втім саме у групі тіоколікозиду, на відміну від прегабаліну, не спостерігалося побічного прояву у вигляді підвищеної сонливості (Shah et al., 2016).

У межах іншого дослідження із залученням 60 хворих тіюколікіозид виявився дієвішим, ніж тізанідин за всіма критеріями порівняння та не викликав сечації (Ketençi et al., 2005). У клінічному випробуванні

R. Lanfranchi et al. (2015) періарткулярне введення гіоколіхозиду показало ефективність у лікуванні болю при різних нозологічних формах плечелопаткового періартрити.

Додавання тіоколіхікозиду до стандартних НПЗП при симптоматичному лікуванні м'язово-скелетного болю підвищує ефективність лікування та знеболення (Aksoy et al., 2002). Порівняння комбінації 8 мг тіоколіхікозиду + 800 мг/добу етодолаку із 300 мг толперизону + 800 мг етодолаку засвідчило суттєве зниження частоти виникнення сонливості та значно вищу ефективність у групі тіоколіхікозиду (Gorg et al., 2003).

Також, як відзначав С.Г. Сова, у гострому періоді м'язово-скелетного болю обов'язковим компонентом патогенетичної терапії є призначення препаратів із групи НПЗП, серед яких добре зарекомендував себе етодолак (**Етол Форт®** компанії Nobel). Він відноситься до помірно селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), у зв'язку з чим, окрім високого анальгетичного та протизапального потенціалу, характеризується сприятливим профілем кардіоваскулярної та гастроінтестинальної безпеки, що на прикладі наявних досліджень продемонстрував доповідач.

Встановлено, що етодолак діє у чотири рази швидше за диклофенак та знеболює вже через 30 хв. За даними Американської

Етол ФОРТ

Етодолак 400 мг; 14 та 28 таблеток

Для купірування
гострого болю^{1,2}



Діє через **30** хвилин^{1,3}



1 таблетка **400** мг 1-2 рази на добу*

Тійозид

Тікоклхікозид 8 мг; 20 таблеток

Рух без спазму!*



НОВИНКА





* Матеріал на увазі витягу з інформації для публікації в частині "Показання для застосування". Лікування болесних контрактур м'язів при патології спинного мозку. Етодолак має спазмолітичну дію (C02G). При застосуванні внутрішньо етодолак швидко і ґрантично поглинається з антикоагулянтного препарату. По 1 таблетці дані на добу. Показання до застосування. Болесний синдром різного походження, невідражений та доводився лікувати аспіридом, реналогічного відрізу (подражного та подражного асепти). Побочні дії. Були у 6 осіб, зазвичай тощо. Р. № 6580A/0842/01/01 від 20.08.2020. Коротка інструкція для медичного застосування препарату Тіодол. 1 таблетка містить тікоклхікозиду 8 мг. Міорелаксант з центральним механізмом дії, м'язорелаксанти центральної дії. Показання. Симптоматичне лікування болесних контрактур м'язів при патології спинного мозку. Побочні реакції. Алергічна реакція та ін. Спосіб застосування та дози. 9 мг (кількі 12 годів (робоча доза 16 мг), до 7 днів поспіль. Р. № 6580A/0842/01/01 від 27.12.2019. Література. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Етол Форт. 2. Molnar M, et al. Clinical Response to Etodolac in the Management of Pain. National Institute of Rheumatology. Munkacsy, 3. Paul W. Bauman, Pharmaceutical Med. Vol. 17, No. 2, Feb. 1995. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Тіодол. 5. Review of the basic drugs, antispasmodics and antispasmodics of the basic drugs, a GABA-agonist muscle relaxant with anti-inflammatory and analgesic actions. J. M. Janssens Publishers 1987 Medicine. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування препарату Етол Форт та Тіодол. Інформація для фахівців медичної та фармацевтичної діяльності, а також для пацієнтів на спеціальні конференції з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництва компанії Нобел в Україні, 34210, Київ, просп. Героїв Сталінград, 53 Б, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua

Нові можливості фармакотерапії депресії: у фокусі ангедонія та емоційне притуплення

На початку листопада 2020 року в онлайн-форматі відбувся II Науковий конгрес із міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи», організований кафедрою медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за підтримки Всеукраїнської асоціації психосоматичної медицини та Асоціації неврологів, психіатрів і наркологів України. До трансляції долучилися більш ніж 2800 науковців і лікарів-практиків 75 медичних спеціальностей з України, Білорусі, Польщі, Азербайджану. Провідні фахівці з України, Великої Британії, Ізраїлю, США, Канади, Білорусі презентували 64 доповіді та провели чотири майстер-класи, на яких було висвітлено проблеми психосоматичних розладів і підходи до їхнього розв'язання у сьогоденні, зокрема в умовах пандемії COVID-19. Представляємо до вашої уваги огляд промов, присвячених новим перспективам фармакотерапії депресії.

Сучасний підхід до терапії депресивних розладів



Олег Созонтович Чабан, д. мед. н., професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ),

представив доповідь «Депресія як афункціональність, або в чому глобальність запиту Давоса?», в якій застосував сучасний підхід до розв'язання глобальної проблеми боротьби з депресивними розладами. За словами спікера, поряд із пандемією SARS-CoV-2 має місце психопандемія — тотальна тривога, яка змінює аспекти нашого життя і порушує питання потреб соціуму в тому, щоб його члени були енергійними, радісними, соціалізованими, багатофункціональними й водночас дотримувалися правил.

На економічному форумі в Давосі (Швейцарія), який диктує економічну й політичну «погоду» на найближчі роки та подальшу перспективу, 2020 р. сформульовано сучасні критерії запиту роботодавців щодо якостей працівників, серед яких мультизадачність, можливість швидкого перенавчання, креативність, робота в командах, без кордонів, постійна освіта, принципово нові види діяльності тощо. Ці критерії потребують передусім уміння розв'язувати комплексні завдання, критичного мислення і креативності, що пов'язані з когнітивною сферою. Тобто наразі соціум ставить нові вимоги до особистості, але проблема прогресування

соціальних дуалізмів, як-от «хочеш бути успішним — вчися і багато працюй», «геп-пінкратія — тотальний соціальний запит» та інших, протистоїть біологічним механізмам людини і суперечить потребі у відчутті задоволення.

З'являється все більше робіт — наприклад, фахівців психосоматичної клініки м. Бад-Нойштадт (Німеччина), — які показують зв'язок здоров'я і професійної діяльності. Це вплив виробничих факторів, таких як відповідальність, цейтнот, стреси і дистреси, потреба у саморозвитку, заробітна плата, психологічна атмосфера тощо, на розвиток психосоматичних розладів. Зазначається також, що жінки все більше страждають від дефіциту часу на сім'ю через роботу, неякісного відпочинку, подвійного навантаження (робота і дім), неможливості бути поза мобільним зв'язком (результати гендерного дослідження Монреальського університету в Канаді).

За даними Всесвітньої федерації охорони психічного здоров'я (WFMH) станом на 2017 р., 10% працюючого населення кидають роботу через депресію, 50% осіб із депресією не приймають медикаментів, а 50% із тих, хто починає лікуватися, припиняють його за власної ініціативи. Під час одного епізоду депресії втрачається 36 робочих днів, 94% часу депресивного епізоду в людини наявні когнітивно-мнестичні порушення, які суттєво впливають на продуктивність праці, 43% керівників бажають поліпшити політику щодо охорони психічного здоров'я на робочих місцях, проте на сьогодні немає спільного бачення проблеми та плану відповідних дій.

Тема депресивних розладів звучить не тільки від WFMH, медичних закладів різних країн, провідних науковців і практиків, а зокрема, від тих, хто пробує поєднати медичний

аспект проблеми з соціально-психологічним та економічним. Особи з депресивними розладами є непродуктивними, та їх дуже багато. Тож економісти б'ють на сполох: американський фінансист Рей Даліо, дуже точний у своїх прогнозах, вважає, що світ зіткнеться з депресією, подібною до тієї, яка була у 1930-х рр., а економічний спад 2020 р. потребуватиме довгих років відновлення.

Тому дуже важливо, щоб наші лікарі, до яких приходять пацієнти із хронічним болем, відчуттям втоми, порушеннями сну, адинамією, втратою задоволення від життя як ключовими моментами депресивного розладу, звертали увагу на ці дотичні ознаки. Не обов'язково проводити класичну діагностику депресії, йдеться про основні, поширені в інтерністській практиці ознаки, наприклад, постійне приймання якихось транквілізаторів, неможливість відновитися тощо.

Фахівці все частіше не просто починають говорити про когнітивні функції, а порушують питання метакогнітивних функцій. Метакогніція — це сукупність знань про основні особливості пізнавальної сфери та можливості її контролю, по суті — впевненість у їхній реалізації. Тому якщо лікар розуміє проблему терапії цих пацієнтів, він починає шукати оптимальний варіант.

Кількість депресій, стресових, тривожних порушень та їхніх поєднань зростає, причому симптоми одного розладу можуть маскувати прояви іншого. Основою лікування пацієнтів із тривожними та депресивними розладами, навіть на синдромальному рівні, є комбінація препаратів із доведеною ефективністю та психотерапії. Ліки послаблюють деякі симптоми до того рівня, коли інша стратегія зі стресостійкості починає працювати і стає ефективнішою. З іншого боку, не можна психологізувати

проблему — разом із допомогою психотерапевта потрібні консультації психіатра, а також слід застосовувати медикаментозне лікування, яке допоможе подолати такі проблеми пацієнта, як ангедонія чи низька стресостійкість.

Ангедонія — досить поширений (~75%) симптом депресії, що характеризується втратою інтересу та/або задоволення від звичного життя, раніше приємних речей і занять. Ангедонія достатньо часто зустрічається у загальній практиці, тому варто обговорювати терапію депресивного розладу не тільки з психіатрами, але й із сімейними лікарями.

Одним із препаратів, що використовуються для лікування депресивного розладу і схвалений у США, Канаді, Євросоюзі та інших країнах світу, є **Брінтеллікс** (вортіоксетин). Для цього лікарського засобу є чіткі показання і доказова база ефективності при терапії великого депресивного розладу з виразною ангедонією.

На рисунку 1 представлено дані відкритого дослідження, в межах якого лікування Брінтелліксом протягом трьох тижнів сприяло виразному зменшенню проявів ангедонії та емоційного притуплення, поліпшенню мотивації, енергії, загального функціонування на роботі, вдома та в соціумі, підвищенню якості життя хворих тощо. Тобто пацієнти «рухались у напрямку до задоволення» (Cao et al., 2019).

Ретроспективний аналіз отриманих даних показав, що у пацієнтів, яких лікували Брінтелліксом, зменшення проявів ангедонії корелювало з поліпшенням загального функціонування за шкалою інвалідності Шихана (SDS) та підвищенням якості життя відповідно до оцінювання за 5-пунктовим індексом благополуччя Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO-5) (Cao et al., 2019).

Результатом терапії Брінтелліксом стало не лише поліпшення настрою в пацієнтів із депресією. Лікування всіх симптомів депресії — ключ до досягнення повного функціонального відновлення (Conradi et al., 2011; McClintock et al., 2011; Habert et al., 2016; Lam et al., 2016).

Брінтеллікс демонструє ефективність стосовно всього спектра симптоматики депресії, що асоційована з покращенням функціонування пацієнтів (Mahableshwarkar et al., 2015; Sheehan et al., 2008).

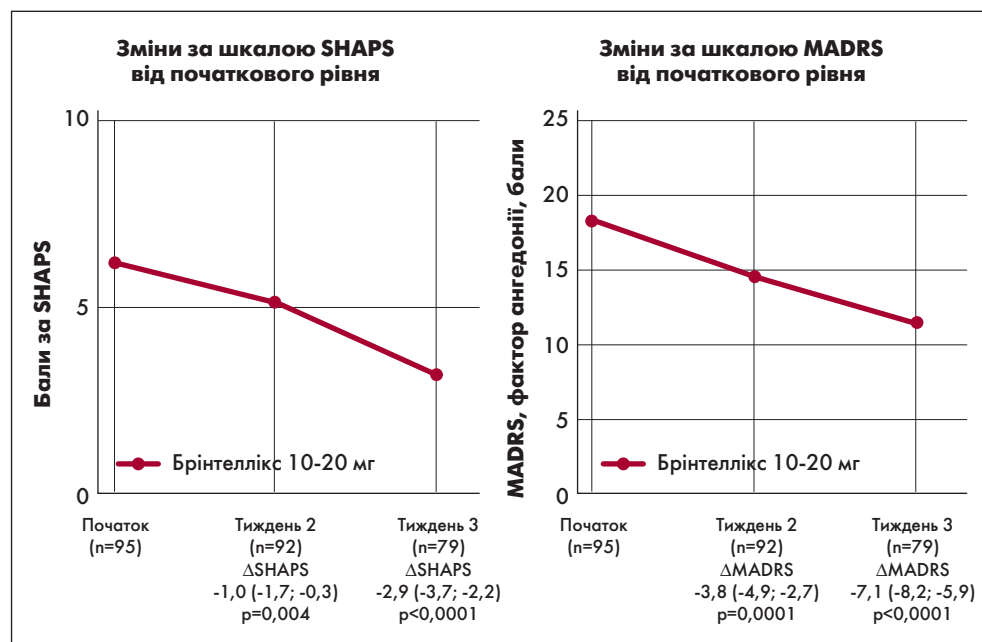


Рис. 1. Зменшення проявів ангедонії на тлі терапії препаратом Брінтеллікс (вортіоксетин): поліпшення бальної оцінки за шкалами SHAPS і MADRS

Примітки: Бал за шкалою оцінки задоволення Снейта – Гамільтона (SHAPS) був заздалегідь запланованим вторинним показником результату; фактор ангедонії за шкалою оцінки депресії Монгомері – Асберг (MADRS) складався з балів за пунктами MADRS: 1 (спостережуваний сум), 2 (сум, про який повідомляється), 6 (труднощі з концентрацією), 7 (виснаження), 8 (нездатність до почуттів).

Адаптовано за B. Cao et al., 2019.

Таблиця. Вплив препарату Брінтеллікс (вортіоксетин) *in vivo* та клінічно значущі ефекти препарату

Ефекти <i>in vivo</i>	Клінічно значущі ефекти
Збільшення трансмісії серотоніну	Ефективність у лікуванні депресії
Збільшення (без зменшення) трансмісії норадреналіну	Плацебо-рівень втоми
Збільшення глутаматної трансмісії	Плацебо-рівень гіпергідрозу
Незначне поліпшення (без зменшення) дофамінової трансмісії	Плацебо-рівень проблем зі сном
Широка модуляція багатьох нейротрансмітерів	Немає впливу на артеріальний тиск
Збільшення (без зменшення) гістамінної трансмісії	Ефективність щодо когніцій
	Плацебо-рівень сексуальної дисфункції (у дозах до 15 мг)
	Плацебо-рівень щодо впливу на масу тіла
	Плацебо-рівень щодо емоційного притуплення
	Ефективність щодо ангедонії
	Поліпшення ефективності щодо часткової відповіді
	Поліпшення уваги

Препарат покращує когнітивні функції, оптимізує шанси хворого досягти власних цілей. Він дозволяє діяти між «гарячою» і «холодною» когніцією, впливати на гедонію, підвищувати концентрацію та увагу, робить пацієнта більш зосередженим, здатним породжувати нові думки.

Зменшення проявів спектра депресивних симптомів на тлі терапії Брінтелліксом було продемонстровано у короткотермінових дослідженнях та підтримується у довготривалій перспективі. Пацієнти, які отримували Брінтеллікс, відчували полегшення проявів ангедонії та емоційного притуплення, збільшення мотивації та енергії (Thase et al., 2016; Alvarez et al., 2012; Vieta et al., 2017).

Брінтеллікс допомагає пацієнтам із депресією досягати власних цілей терапії та поліпшувати їхню щоденну життєдіяльність на роботі, вдома й у соціумі (McCue et al., 2018; Lam et al., 2016; Thase et al., 2016; Florea et al., 2017). При лікуванні Брінтелліксом не виникає залежності, його приймання можна припинити одночасно, без титрування дози, що свідчить про безпеку препарату.

Механізм дії Брінтелліксу, який забезпечує клінічну ефективність, не зводиться до збільшення вмісту серотоніну. Це препарат мультимодальної дії, в якій збалансовано кілька механізмів (принаймні чотири), що вигідно відрізняє його від більшості антидепресантів. У таблиці наведено вплив Брінтелліксу *in vivo* та клінічно значущі ефекти.

Підсумовуючи доповідь, професор О.С. Чабан зазначив, що пацієнти із великим депресивним розладом, які втратили сенс життя, з суїцидальними думками, без задоволення, без бачення перспектив у житті, мають вміння розповісти про свої почуття, адже у більшості випадків вони мовчать. Психотерапія передбачає спілкування — лікар-психотерапевт повинен включити такі нейронні шляхи, як «любов», «щастя», «задоволення», повернути хворого до «старих нейронних мереж». Не всі препарати сприяють цьому, але Брінтеллікс дає можливість розпочати діалог із пацієнтом та проговорювати свої емоції.

Психотерапія при великому депресивному розладі дозволяє змінювати певні нейрофізіологічні механізми в головному мозку. Саме при поєднанні медикаментозного лікування із психотерапією пацієнт має змогу повернутися до професійної діяльності, виконувати роботу і отримувати від цього задоволення, спілкуватися із друзями, подивитися фільм і запам'ятати побачене. Усе це є елементами включення у соціальне середовище, гедонії, зміни когнітивно-мнестичної сфери.

Актуальний погляд на лікування емоційно-вольових розладів



Керівник Центру психосоматики та депресій Універсальної клініки «Оберіг» (м. Київ), к. мед. н., доцент **Сергій Олександрович Малайов** виступив із промовою на тему «Взаємодія між ангедонією при депресії та емоційним притупленням». Він висвітлив сучасний погляд на терапію емоційно-вольових розладів, що є особливо корисним для лікарів соматичного профілю.

Розпочавши свою доповідь, лектор акцентував, що мета ведення пацієнта — не тільки лікування клінічної симптоматики до стану ремісії (це — проміжна ціль), але й відновлення повною мірою функціонування в соціумі, сім'ї, на роботі тощо. При зверненні до клініциста хворий передусім хоче повернути свій позитивний стан, попередню якість життя.

І на початку спілкування він усвідомлює, що в парі «лікар — пацієнт» перший бореться за те, щоб не було «поганого», а другий хоче повернути «хороше». Але боротися з «поганим» і відновити «хороше» — не одне й те ж саме, тому необхідно винайти компроміс між можливостями лікаря і очікуваннями пацієнта.

Психосоматична взаємодія — це реципрокні взаємовідносини між емоційно-вольовим і симптоматичним. Наприклад, хронічне соматичне захворювання через вплив на ендокринну, гуморальну, автономну систему може викликати зміни емоційно-вольового тону, майже до того ступеня виразності симптомів, які за кількістю і тяжкістю відповідатимуть діагнозу депресивного розладу. Так само емоційно-вольовий розлад через ті ж фактори здатен призвести до обтяжування або виникнення соматичної патології.

Суб'єктивний образ хворої людини багато в чому залежить від емоційно-вольових факторів. Варто зазначити, що мета клініциста — лікування за всіма векторами, не тільки до відсутності симптомів, але й до повного соціального і функціонального відновлення.

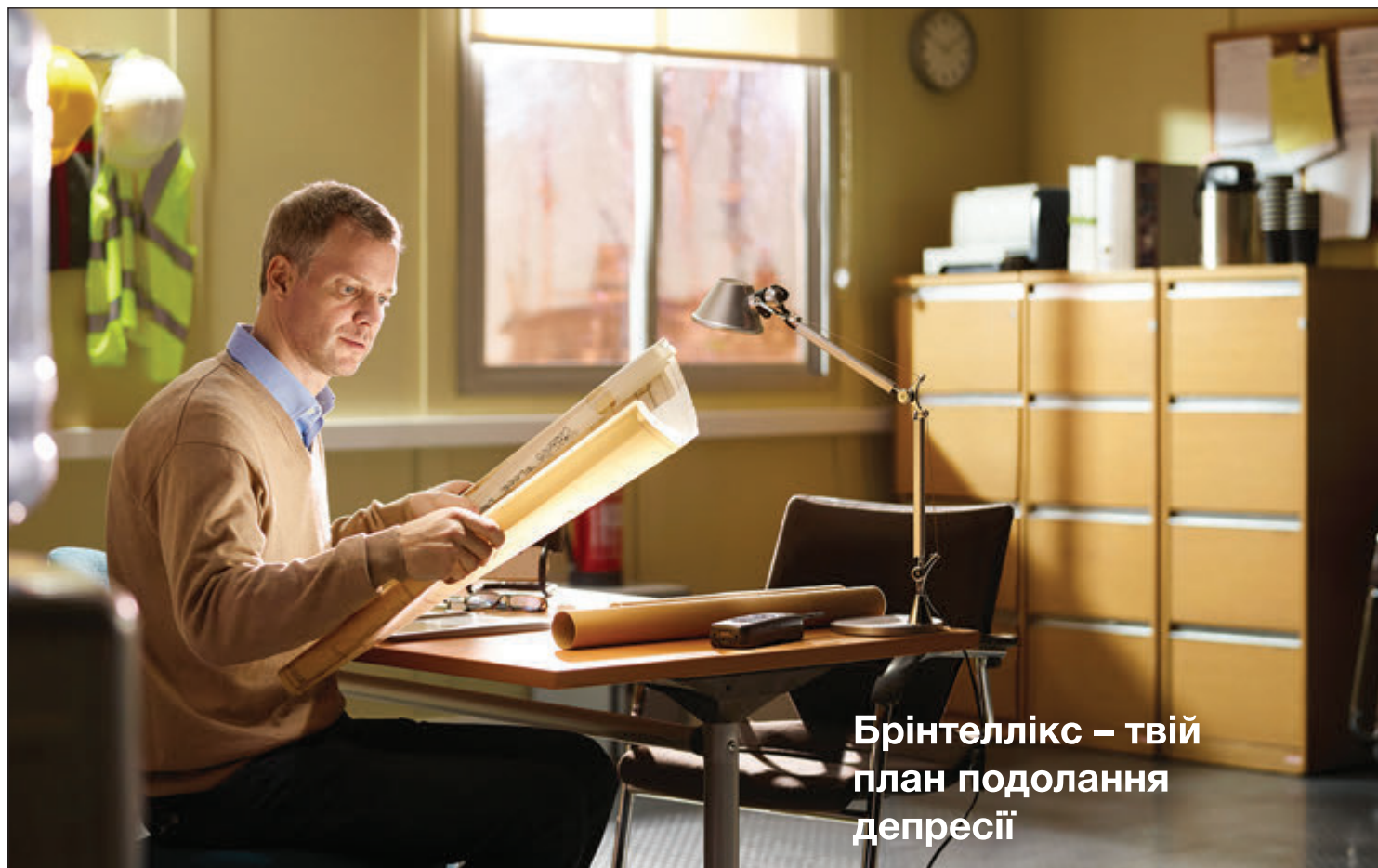
Відома, що сам діагноз, усвідомлення порушення функціонування і процес лікування є потужними психотравматичними, стресовими чинниками, і багато що залежить від того, яку позицію займає пацієнт відносно терапії. Це пов'язано із гранями його особистості, соціальними навичками, когнітивними якостями, як він переробляє інформацію, який має послідовний план дій у процесі хвороби, аж до звернення до лікаря. Також відомо, як людина розгублюється від кількості досліджень і фахівців, з якими вона стикається у процесі

встановлення діагнозу. Багато залежить від соціальної підтримки, позиції близьких, колег, ставлення адміністрації на роботі тощо. Усе це має бути враховано під час лікування.

У контексті депресії розглядаються кластери симптомів:

- емоційні: пригніченість, смуток, тривога, дисфоричність, дратівливість, втрата задоволення, суїцидальні думки, безнадія, почуття провини;
- соматичні прояви депресії: стомлюваність, зміна апетиту, безсоння, головний біль напруги, розлади травлення, біль у грудях, що не пов'язані з суттю власне соматичної хвороби, а мають характер загальновегетативних скарг і відрізняються за ставленням до них хворого;

Закінчення на наст. стор.



Брінтеллікс – твій план подолання депресії

Брінтеллікс

поліпшує настрій, концентрацію і вмотивованість, допомагає справлятися з викликами повсякденного життя¹⁻³

Коротка інформація про лікарський засіб*

Торгова назва: Брінтеллікс. Реєстраційне посвідчення № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 06.03.2020 № 630), термін дії необмежений з 06.03.2020. Діюча речовина: воріоксетин. Вкриття літковою оболонкою містить 5 мг або 10 мг воріоксетину. Антидепресант. Код АТХ N06A X26. Механізм дії воріоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Воріоксетин є антагоністом 5-HT₃, 5-HT₇ і 5-HT_{1D} рецепторів, частковим антагоністом 5-HT_{1B} рецепторів, агоністом 5-HT_{1A} рецепторів та інгібітором 5-HT транспортера, викликає модуляцію нейротрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, нордреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому 8-тижневому з фіксованою дозою дослідженні у літніх пацієнтів з депресією (≥ 65 років) воріоксетин в дозі 5 мг/добу перевершував плацебо при оцінці загального бала за шкалами MADRS і HAM-D24. Антидепресантна ефективність була продемонстрована у хворих з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і у депресивних пацієнтів з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A). Ефективність воріоксетину в дозах 10 або 20 мг/добу була також показана в 12-тижневому подвійному сліпому зі змінними дозами порівняльному дослідженні з агомелатином в дозах 25 або 50 мг/добу у пацієнтів з ВДР. Воріоксетин продемонстрував статистично значущу перевагу над агомелатином за загальним балам шкали MADRS і за кількістю пацієнтів, які відповіли на терапію та досягли ремісії і поліпшення за шкалою CGI-I. Воріоксетин не проявляв будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність 75%. Середній період напіввиведення — 66 годин. Стійка концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 тижні. Показання: Лікування великого депресивного розладу у дорослих. Протипоказання: Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої складової препарату, одночасне застосування з неселективними інгібіторами моноаміноксидаз (MAO) або селективними інгібіторами MAO-A. Застосовують внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг 1 раз на добу для дорослих віком до 65 років. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшити максимально до 20 мг на добу або знизити мінімально до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжувати лікування принаймні 6 місяців для зміцнення антидепресивного ефекту. Лікування Брінтелліксом можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози. Дозу 5 мг воріоксетину один раз на добу завжди слід використовувати як початкову дозу для пацієнтів віком ≥ 65 років. Застосування дітям не рекомендується. Пацієнтам та їх опікувачам слід попередити про необхідність моніторингу клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негайно, якщо наявні ці симптоми. Судоми є потенційним ризиком при застосуванні антидепресантів. Лікування воріоксетином слід розпочинати з обережністю у пацієнтів, які мають судоми в анамнезі, або у пацієнтів з нестабільною епілепсією. Слід уважно контролювати прояви симптомів серотонінового синдрому або нейрорепічного злякання синдрому. Брінтеллікс слід призначати з обережністю пацієнтам з анамнезом манії/гіпоманії і припинити застосування, якщо набуває розвитку маніакальна фаза. Як і при застосуванні будь-якого антидепресанту серотонінергічної дії, можливі анамальні кровотечі та кровотечі. Пацієнтам із гіпонатріємією доцільно припинити застосування Брінтелліксу і розпочати відповідне медичне втручання. При лікуванні воріоксетином пацієнтів з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю слід проявляти обережність. Досвід застосування воріоксетину вагітним обмежений. Брінтеллікс слід застосовувати, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Побічні реакції: дуже часті — нудота; часті — запаморочення, патологічні сновидіння, діарея, запор, блювання, свербіж в т.ч. генералізований; нечасті — п'ятнистість у нічний час, гіперемія обличчя; частота невідома — анафілактичні реакції, гіпонатріємія, серотоніновий синдром, кровотечі, набряк, кропив'янка, висипи. Упаковка: 14 таблеток у блистері, 2 блистери у картонній коробці. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Х. Лундбек А/С, Оттіліавеї 9, 2500 Балбі, Данія. Дата останнього перегляду: 06.03.2020.

UA-BRIN-0027

*докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

1. Horez L, Loft H. Brain Behav. Volume 7(3); 2017 Mar.
2. Mahabeshwar A. R. et al. Neuropsychopharmacol 2015; 40(8): 2025–2037.
3. Brinlix Summary of Product Characteristics, 2020.



Лундбек Експорт А/С
площа Спортивна, 1а, Київ 01601
тел. 044-490-29-10
e-mail: ENA@lundbeck.com
brinlix.com.ua

Брінтеллікс
воріоксетин
Подбайте про щось більше,
ніж лише про настрій

Початок на стор. 12

• поведінкові та когнітивні, від котрих залежить переробка симптомів першого і другого кластерів: раціоналізація свого ставлення до хвороби, труднощі з концентрацією уваги, вади коротко- і довгострокової пам'яті, швидкість прийняття рішень, планування, гострота і гнучкість розуму, труднощі з добром слів, здоровий глузд — метакогніція, усвідомлення себе в соціумі.

Один із ключових депресивних синдромів — це меланхолія. Кожна меланхолія є депресією, але не кожний депресивний стан є меланхолією. Меланхолічна депресія характеризується: втратою задоволення від більшості або усіх справ — нездатністю реагувати на стимули, які викликали задоволення; відчуттям зниженого настрою, що виражений більше, ніж співчуття або втрати; погіршенням симптомів зранку, ранніми пробудженнями, психомоторною загальмованістю, надлишковою втратою ваги (не плутати з нервовою анорексією), сильним почуттям провини.

Меланхолічний синдром відрізняється двома основними моментами: це втрата задоволення, аж до стану, що зветься «анестезія долороза» — втрата відчуття почуттів. Другий момент — власне негативна симптоматика пригніченості. Ангедонія як відсутність задоволення, зацікавленості, мотивації — це стрижень поняття «меланхолія». Соматичні симптоми депресії, тобто вітальні, — є вегетативними скаргами, але з відчуттям такої ж спустошеності, як і ангедонія. Це втрата сил та енергії, байдужість, відсутність мотивації, слабкість, швидка стомлюваність, апатія, запаморочення, біль у тілі, скарги з боку серцево-судинної системи, травного тракту, загальні вегетативні скарги на дискомфорт, причому розвиток ангедонії хворий пояснює наявністю вітальних симптомів. І якщо пильно розглянути меланхолію, можна побачити об'єднувальні поняття — з одного боку ангедонію, втрату задоволення і залученості до життя, а з другого — вегетативні порушення: загальмованість, психомоторні розлади, втрату ваги (аж до біологічних маркерів депресії, порушень архітектури сну — ранніх пробуджень, зменшення латентного періоду швидкого сну, погіршення стану вранці тощо).

За останньою класифікацією Діагностичного та статистичного посібника із психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5), визначення депресії містить два кластери симптомів: факт наявності негативного настрою і факт відсутності позитивного настрою (ангедонія). Так, 20% пацієнтів із депресією повідомляють лише про другий кластер — «депресію без депресії», що нині визначають як самостійний автохтонний вектор розвитку депресії. У хворих спостерігається різне поєднання пригніченості й ангедонії, і на різних етапах терапії динаміка змін цих двох факторів негативної симптоматики та повернення позитивного ставлення до життя суттєво різняться й по-різному сприймаються учасниками лікувального процесу — пацієнтом і лікарем.

Сергій Олександрович підкреслив, що нерідко лікарі оцінюють досягнення ремісії за редукцією негативної симптоматики і при цьому не беруть до уваги, що первинною метою звернення пацієнта було бажання «повернути хороше». Поняття ж одужання — це відновлення соціального функціонування, наявність позитивного психічного здоров'я (оптимізму), енергійності, впевненості у собі; власне відчуття себе «як до хвороби»; достатня результативність на роботі й функціонування в сім'ї; контроль

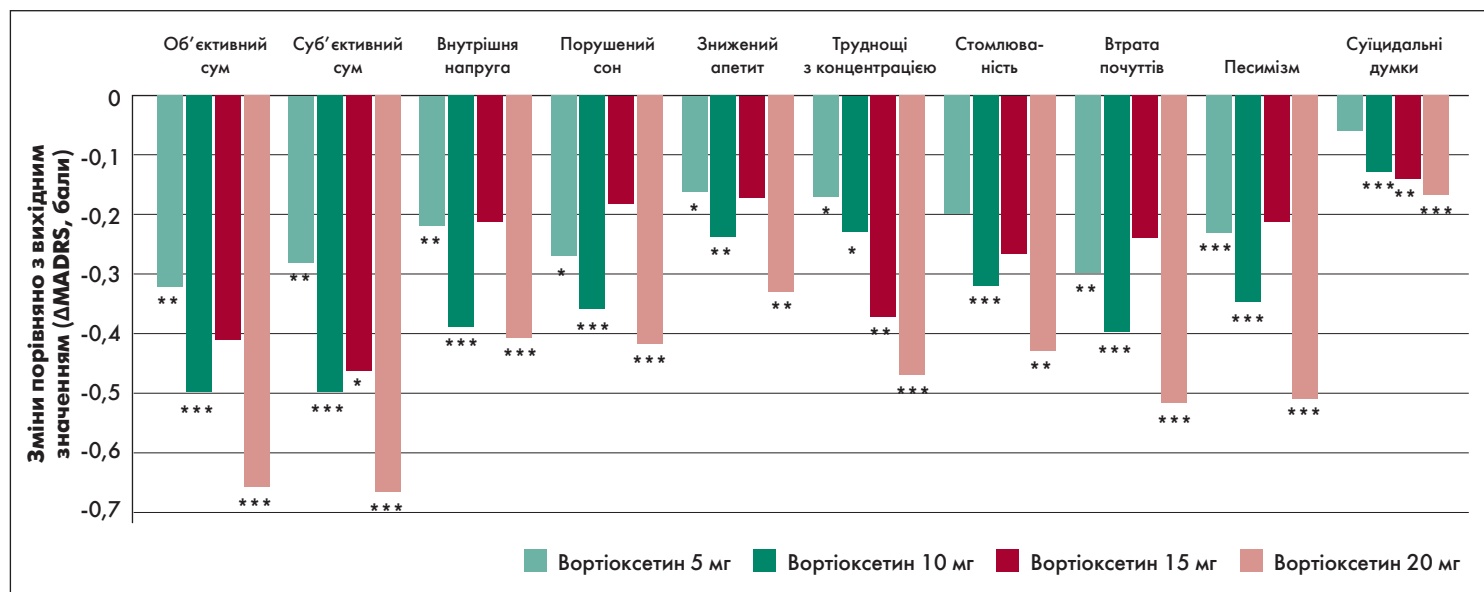


Рис. 2. Зменшення проявів симптомів депресії на тлі терапії препаратом Брінтеллікс (вортіоксетин): оцінка за шкалою MADRS

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ порівняно із плацебо.

дратівливості; задоволення від спілкування із близькими та друзями тощо. Деякі хворі на етапі резидуальної симптоматики підкреслюють, що у них вже немає «поганого стану», пригніченості, але вони не відчувають відновлення. Багато хто відзначає певне зменшення емоцій, навіть якимось негативним реагуванням вважають недостатнім («не можу розплакатися»), відчувається байдужим.

Нині, за наявності сучасних реабілітаційних і фармакологічних технологій, прицільного створення новітніх підходів, виникають також нові можливості. Відомо, що взаємодія всіх векторів лікування депресії на різних етапах може бути різною для одного і того ж пацієнта. Крім того, значна кількість хворих недостатньо відповідають на антидепресивну терапію. Це пояснюється тим, що, як відомо, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) за переносимістю, безпекою, вивченістю в межах доказової медицини, як і раніше, являють собою основу першої лінії терапії депресії. Проте їхньої ефективності виявилось недостатньо на певному етапі відновлення відчуття задоволення, позитиву в житті, редукції ангедонії. Багато пацієнтів продовжують відчувати дискомфорт, а не задоволення і залучення до життя як до хвороби, при тому, що більше не відзначають пригніченості.

Цілі клінічного лікування можна розділити на гострі, проміжні та довготривалі. Кінцевою метою активної терапії є досягнення ремісії, що означає не лише відсутність симптомів (відповідно до критеріїв діагнозу захворювання, зокрема відсутності або наявності мінімальних залишкових симптомів), але також очевидне поліпшення психоемоційного функціонування та зайнятості. Для пацієнта найважливіші критерії ремісії — наявність ознак хорошого психічного здоров'я, наприклад оптимізму та впевненості в собі, повернення до колишнього, нормального стану і звичайного функціонування. Тобто лікарі називають ремісією досягнення асимптоматичності, а для пацієнта це відновлення функціонування з винагородою у вигляді емоційного задоволення.

Дане протиріччя наявне навіть у сучасному протоколі терапії депресії, прийнятому декілька років тому, відповідно до якого відбувається зсув парадигми. З одного боку, в ньому підкреслюється, що метою і задачею для лікаря є досягнення ремісії, тобто асимптоматичності, але з іншого — він має враховувати також уявлення хворого про умовне здоров'я.

Реалізацію обох аспектів здатен забезпечити сучасний препарат мультимодальної дії Брінтеллікс (вортіоксетин). Із точки зору впливу на класичну депресивну

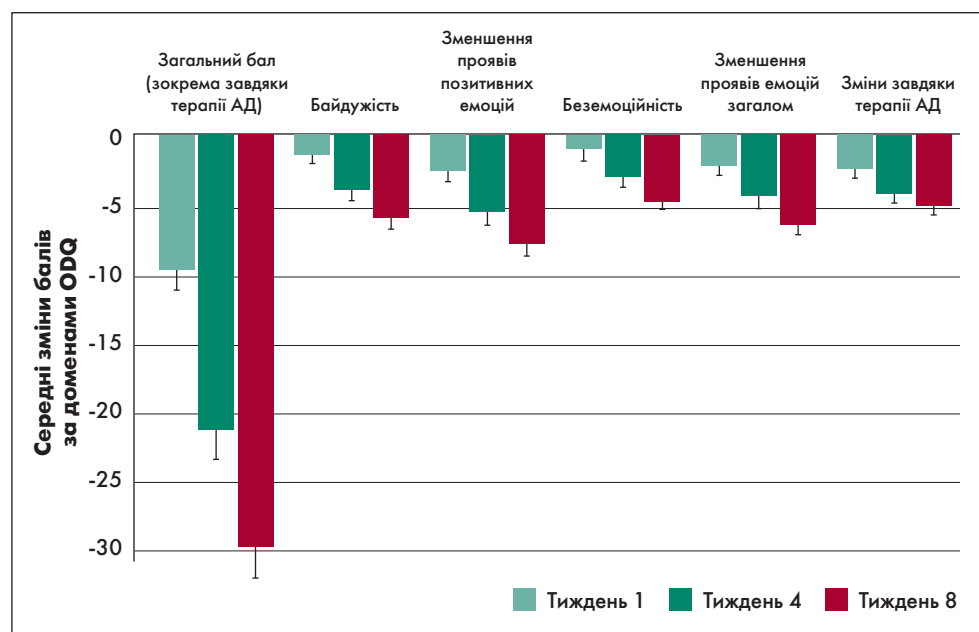


Рис. 3. Середні зміни бальних оцінок за доменами опитувальника ODDQ від вихідного рівня у пацієнтів, що отримували терапію препаратом Брінтеллікс (повна вибірка для аналізу; модель змішаних ефектів для багаторазових вимірювань)

Примітки: АД — антидепресант; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Адаптовано за A. Fagiolini et al., 2020.

симптоматику він повною мірою відповідає вимогам до інших препаратів першої лінії, не поступається їм і навіть переважає за ефективністю. Проведений метааналіз змін клінічної картини з урахуванням дози Брінтелліксу (вортіоксетину) згідно з класичною шкалою оцінки депресії Монтомері — Асберг (MADRS) показав зменшення проявів усіх симптомів депресії (рис. 2).

Цікава динаміка стану хворого спостерігалася за оцінкою ангедонії, втрати позитивних відчуттів, яка мала місце протягом восьми тижнів (Fagiolini et al., 2020). Було використано оксфордський опитувальник пацієнта з депресією (ODQ), в якому акцент робиться не на негативних симптомах, а відчутті відновлення гармонії зі світом, залученості до соціуму, збільшенні обсягу емоцій тощо. Згідно з результатами, загальний показник оцінки депресивного стану та його окремі складові до 8-го тижня зменшилися, і достатньо швидко відбувалося відновлення позитивних моментів (рис. 3). У пацієнтів, які отримували терапію Брінтелліксом, не спостерігалось суттєвого емоційного притуплення, а ті, в кого емоційний стан поліпшувався (емоційне притуплення зменшувалося за ODQ), демонстрували підвищення енергійності й мотивації згідно з опитувальником щодо мотивації та енергії (MEI), а також покращення загального функціонування за шкалою непрацездатності Шихана (SDS).

Брінтеллікс має відмінний від інших антидепресантів мультимодальний механізм дії, що поєднує вплив на зворотне захоплення серотоніну та модуляцію

рецепторної активності таким чином, що значно покращує когнітивні функції при депресії (відповідно до оцінок за шкалою DSST), здебільшого в результаті не залежного від зміни настрою ефекту. Водночас препарат не впливає на міжлікарську взаємодію та добре переноситься пацієнтами.

Брінтеллікс не асоційований із такими побічними реакціями СИЗС та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, як сексуальна дисфункція; не впливає на вагу, сон, не спричиняє синдрому відміни, не діє клінічно значуще на печінку, нирки або серцево-судинну систему, а також має низький потенціал лікарської взаємодії. Терапія цим препаратом практично не супроводжується значущими побічними ефектами, тільки в перший тиждень можуть бути наявні диспепсичні відчуття, зрідка — легка нудота.

Окрім того, профіль переносимості Брінтелліксу достатньо безпечний для використання у пацієнтів із коморбідними соматичними захворюваннями.

Підсумовуючи, доповідач зазначив, що Брінтеллікс успішно застосовується для лікування всіх симптомів депресії та демонструє самостійний прокогнітивний ефект. За своїми властивостями та низьким рівнем побічних ефектів Брінтеллікс випереджає багато антидепресантів і може увійти до арсеналу препаратів першого вибору не тільки для лікарів-психіатрів, але й для клініцистів загального профілю.

Підготувала **Юлія Бабкіна**

Когнітивні порушення: пошуки причин, оптимізація терапії

Ведення коморбідних пацієнтів може потребувати залучення не лише лікарів різного фаху, але й клінічних фармакологів для оптимізації медикаментозної терапії, а саме запобігання поліпрагмазії, уникнення взаємодії ліків тощо. У межах міжнародної неврологічної конференції «XII Нейросимпозіум» (8–10 вересня 2020 року, м. Одеса) був представлений клінічний випадок, що ілюструє співпрацю спеціаліста-невролога і клінічного фармаколога.



Завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, д. мед. н., професорка **Олена Леонідівна Товажнянська** представила клінічний випадок: до університетської клініки звернувся пацієнт К. віком 39 років зі скаргами на слабкість та онімніння у лівих кінцівках, випадіння лівих половин полів зору, загальну слабкість, загальмованість. Мати хворого повідомила, що останніми місяцями він став

неуважним, забувкватим, неохоче йшов на контакт. Протягом останніх 12 місяців у пацієнта відзначалися коливання артеріального тиску (АТ) — 185/105–130/80 мм рт. ст., але антигіпертензивні засоби регулярно не застосовували; багато курив.

П'ять місяців тому на тлі високого АТ (200/100 мм рт. ст.) хворий переніс ішемічний інсульт у правій середній мозковій артерії з лівобічними геміпарезом і геміанопсією; після терапії був виписаний зі стаціонару із поліпшенням стану. На момент звернення рухових розладів не було, але зорові та когнітивні зберігалися.

Об'єктивно на момент огляду: будова тіла правильна, індекс маси тіла — 23,18 кг/м², пульс 68 уд./хв, АТ 148/89 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Свідомість ясна, спостерігалася загальмованість, на запитання відповідав після паузи; лівобічна геміанопсія; легка асиметрія лицевої мускулатури зліва; легка лівобічна пірамідна та сенсорна недостатність; хиткість у позі Ромберга; координаційні проби виконув не впевнено.

За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), пацієнт переніс ішемічний інсульт, що поширився на медіобазальні відділи правої скроневої частки з переходом на потиличну; наявні лакуни в лобній частці та інших перивентрикулярних відділах. Тест із використанням монреальської шкали когнітивної оцінки (MoCA) показав, що у хворого постраждали домени виконавчих функцій, пам'ять, мовлення. Когнітивне зниження було розцінене як постінсультне, хоча інші причини на цьому етапі також не можна було виключити.

Можливі причини розвитку ішемічного інсульту в молодому віці

Існує багато ймовірних причин «молодого» інсульту. Зокрема, низка автоімунних і генетичних хвороб можуть проявлятися судинними порушеннями. Так, виявами антифосфоліпідного синдрому, пов'язаного з утворенням в організмі автоантитіл до фосфоліпідів зв'язувальних білків, бувають тромботичні ускладнення, як-то інсульт. У пацієнта К. серологічних маркерів антифосфоліпідного синдрому не відзначалося. Крім того, повторюваними ішемічними інсультами може проявлятися церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією. Але у пацієнта К. МРТ-картина була нехарактерною для даної патології.

Інсультіподібними епізодами, що виникають у молодому віці, може супроводжуватися мітохондріальне мультисистемне захворювання — синдром MELAS. Про його наявність, зокрема, свідчать розвиток лактатацидозу та виявлення гострих інсультіподібних пошкоджень під час дифузійно-зв'язаної МРТ. У пацієнта К. не було визначено ознак лактатацидозу.

Проте лабораторне обстеження, виконане у пацієнта К., виявило порушення вуглеводного обміну. З'ясувалося, що на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу страждає мати пацієнта, зокрема, його мали представники попередніх поколінь. Лікар-ендокринолог встановив у хворого діагноз ЦД 2-го типу в стадії декомпенсації та призначив гіпоглікемічну терапію. Кардіолог діагностував артеріальну гіпертензію (АГ) III ступеня 3-ї стадії, високий серцево-судинний (СС) ризик, ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність Іа стадії та призначив антигіпертензивну терапію.

Таким чином, хворий є коморбідним — страждає на декілька захворювань, які можуть розглядатися як причинні фактори розвитку гострого порушення мозкового кровообігу та когнітивної дисфункції.

Сценарій розвитку судинної патології головного мозку

Судинна патологія головного мозку в багатьох випадках є мультифакторною. Провідними факторами ризику розвитку порушення мозкової гемодинаміки є АГ, атеросклероз, цукровий діабет та їхнє поєднання. АГ спричиняє порушення ендотеліальної функції та, як наслідок, судинного тонуусу й реології крові. АГ також веде до зниження еластичності судинної стінки, перебудови дрібних судин, судинного ремоделювання, ліпогліалінолізу, формування мікроаневризм тощо. ЦД призводить до мікро-/макроангіопатій і метаболічних розладів,

які, своєю чергою, — до утворення β-амілоїду, фосфорилювання τ-протеїну та, відповідно, розвитку нейродегенеративних процесів, що спричиняють когнітивні порушення й деменцію.

Доповідачка зазначила, що наразі у пацієнтів із ЦД значну увагу надають такому метаболічному фактору, як гіпоглікемія. Вона може посилювати прозапальні реакції, експресію матричної РНК, що кодує білок-попередник β-амілоїду, індукувати гіперфосфорилювання τ-білка, знижувати опосередковану оксидом азоту (NO) функцію ендотелію (Lee et al., 2013; Wright et al., 2010). На сьогодні доведений підвищений ризик розвитку деменції в осіб обох статей із гіпоглікемією в анамнезі незалежно від наявності мікро- та макросудинних ускладнень (Whitmer et al., 2009; Lin, Sheu, 2012).

Таким чином, терапія пацієнта К. має бути спрямована на:

- покращання ендотеліальної функції;
- поліпшення реологічних властивостей крові;
- нормалізацію внутрішньоклітинних процесів у нейронах;
- підтримання процесів нейротрофіки та нейропластичності.

Водночас потрібно уникати взаємодії лікарських засобів, поліпрагмазії, недотримання складних рекомендацій через когнітивні порушення, низького комплаєнсу тощо.

Шляхи оптимізації фармакотерапії коморбідного пацієнта



Погляд клінічного фармаколога на можливі шляхи оптимізації фармакотерапії пацієнтів із високими коморбідними ризиками представила завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професорка **Ганна Володимирівна Зайченко**. На прикладі пацієнта К. доповідачка зазначила необхідність здійснення таких кроків:

1. *Базову терапію АГ* призначають із залученням кардіолога. За сучасними настановами, пацієнт повинен отримувати декілька антигіпертензивних засобів із різним механізмом дії в одній таблетці, яку застосовують один раз на добу. Для хворих на ЦД препаратами вибору є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) чи блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА). Як доповнення до терапії рекомендовані антагоністи кальцію, адже в осіб із ЦД спостерігається порушення рецепторних функцій, а ці ліки мають нерепетиторний механізм дії. Бета-блокатори слід виключити, бо вони не є метаболічно нейтральними.

Також схема антигіпертензивної терапії може включати діуретик, але хворим на ЦД не рекомендовані фуросемід і тiazидні діуретики. Можливе призначення спіронолактону, еплеренону, але вибір конкретного препарату має бути добре зважений. Базове лікування АГ не слід скасовувати. Якщо згадати побоювання щодо застосування іАПФ у пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) через здатність рецепторів АПФ-2 у патогенезі інфекції, то згідно з сучасними поглядами, відміна призначеного раніше іАПФ є неприпустимою. Відсутність терапії АГ значно підвищує ризик тяжкого перебігу COVID-19.

2. *Антидіабетичну терапію* призначають із залученням ендокринолога. Спеціаліст має визначити, чи достатнім буде застосування пацієнтом К. метформіну, чи, можливо, з огляду на молодий вік, наявність серцевої недостатності в високий СС-ризик доцільно розглянути нові ліки, такі як інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

3. *Корекція когнітивних порушень:* з урахуванням судинних механізмів, що спричинили когнітивні порушення, пацієнт К. потребує використання нейропротекторного засобу, здатного поліпшити функції ендотелію та ефективного в умовах ЦД.

4. З огляду на *взаємодію ліків* кожен спеціаліст, який виписує рецепт на препарат, має бачити повний перелік усіх призначень.

5. Для коморбідного пацієнта бажано *виключити із призначень другорядні ліки:* седативні, загальнозміцнювальні препарати, імуномодулятори, вітамінно-мінеральні комплекси, харчові добавки. Симптоматичні лікарські засоби слід застосовувати лише короткочасно й за показаннями.

6. *Призначення ≥ 5 препаратів* потребує ретельного аналізу сумісності (фармакологічної, фізичної, фармацевтичної, харчової) клінічним фармакологом.

Корекція когнітивних порушень: поліпшення метаболізму, нормалізація функції ендотелію, відновлення мікроциркуляції

Г.В. Зайченко зазначила, що з огляду на наявність у пацієнта К. ЦД 2-го типу певний інтерес викликає застосування таких сполук, як інозитол фосфо-олігосахариди (ІФО).

ІФО вивільняються з мембран клітин у відповідь на стимулювальну дію інсуліну та характеризуються широким спектром інсуліноподібних ефектів (Saltiel, Cuatrecasas, 1986). ІФО можуть безпосередньо стимулювати засвоєння глюкози шляхом активації молекул, що забезпечують її транспорт, і цей ефект не залежить від наявності інсуліну (Kellerer et al., 1993; Buchmayer et al., 2011).

Джерелом ІФО, що забезпечують інсулін-незалежне потрапляння глюкози до клітини, є препарат **Актовегін** (депротейнізований гемодериват із крові телят). Якщо інсулін посилює транспорт глюкози до клітин у 10 разів, то ІФО — у п'ять разів, що є хорошою альтернативою в умовах резистентності клітин до інсуліну (Buchmayer et al., 2011).

Оскільки Актовегін виробляється із біологічної сировини, для підтвердження однорідної активності всіх його серій та відтворюваності терапевтичних ефектів проводять два тести. Перший — вимірювання споживання кисню гомогенатом печінки морських свинок, другий — визначення засвоєння міченою тритієм (³H) глюкози ліпідною фракцією адипоцитів (Buchmayer et al., 2011).

Завдяки вмісту ІФО терапія Актовегіном:

- прискорює процеси утилізації глюкози клітинами, що сприяє посиленню їхнього енергетичного метаболізму, особливо в умовах ішемії;
- не спричиняє гіпоглікемії та не потребує корекції доз гіпоглікемічних препаратів;
- без впливу на рівень глюкози у крові, у разі тривалого застосування, достовірно знижує рівень глікозильованого гемоглобіну, що доповнює терапевтичні ефекти препарату в осіб із діабетичною поліневропатією на тлі ЦД 2-го типу (Ziegler et al., 2009).

Доповідачка нагадала, що для забезпечення нормального кровотоку здоровий ендотелій має виконувати вазорегуляторну, антитромботичну, антикоагулянтну, протизапальну, антигіпертрофічну функції. В осіб із ЦД та іншими факторами ризику (підвищеним АТ, дисліпідемією, курінням тощо), зокрема у пацієнта К., оксидативний стрес веде до порушень функцій ендотелію: розвивається запалення, посилюється атерогенез і тромбоутворення, спостерігаються вазоконстрикція та ремоделювання. За цими процесами стоїть дисбаланс у продукції вазодилататорних, ангіопротективних, антипроліферативних та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів. Як наслідок, розвиваються судинні порушення, зростає ризик тромботичних подій.

Внаслідок оксидативного стресу також збільшується утворення ендогенного інгібітора NO-синтази — асиметричного диметиларгініну, який є важливим фактором розвитку ендотеліальної дисфункції. Г.В. Зайченко застерегла від надмірного введення пацієнтам донора NO — L-аргініну, адже концентрація цієї амінокислоти у крові зазвичай в сотні разів перевищує можливості продукції NO ендотеліальною NO-синтазою, а її додаткове введення не впливає на клінічні результати (Boger, 2008; Rodrigues-Krause et al., 2019). За висновками кокрівського огляду, застосування донорів NO, зокрема L-аргініну, може бути шкідливим під час інсульту, оскільки висока концентрація NO є токсичною для тканин мозку (Bath et al., 2002).

Доведено роль статинів та іАПФ у поліпшенні ендотеліальної функції (Bode-Bogler et al., 2007). Пацієнту К. призначили іАПФ, але для використання статинів підстав було недостатньо. Також хворому може бути рекомендований Актовегін, який, окрім позитивного метаболічного впливу, зменшує оксидативний стрес та покращує стан ендотелію. Вплив Актовегіну на оксидативний стрес є дозозалежним, тому препарат призначають у високих дозах тривалими курсами (Elmlinger et al., 2011; Ziegler et al., 2009).

Позитивний вплив Актовегіну на мікроциркуляцію має декілька аспектів (Fedorovich, 2012; Танашян та співавт., 2018):

- поліпшення метаболічної активності ендотелію;
- посилення NO-синтазної функції ендотелію мікросудин;
- збільшення капілярного кровотоку за рахунок зниження міогенного тонуусу прекапілярних артеріол і капілярних сфінктерів та артеріоловеноулярного шунтування кровотоку;
- поліпшення реологічних властивостей крові без впливу на тромбозити, а шляхом зменшення міцності еритроцитарних агрегатів, збільшення часу утворення «монетних стовпчиків» та здатності еритроцитів до деформації.

На завершення лекторка зазначила, що, завдяки підвищенню виживаності клітин в умовах ішемії та поліпшенню їхнього метаболічного й, відповідно, функціонального стану, Актовегін чинить позитивний вплив на пацієнтів із постінсультними когнітивними розладами. У канадських рекомендаціях 2019 р. щодо лікування осіб із постінсультними порушеннями настрою і когнітивних функцій зазначено, що Актовегін посилює окисний метаболізм у мозку та сприяє відновленню когнітивних функцій, порушених внаслідок ішемічного інсульту.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»

C-APROM/UA/AVG/0047

Аркоксія®[†]

(еторикоксиб, МСД)

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ БОЛЮ¹

більш ніж
у 112 країнах світу²



ПОТУЖНИЙ ІНГІБІТОР ЦОГ-2 З ПЕРИФЕРИЧНОЮ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЮ ДІЄЮ^{3,4}

Вибіркова інформація з безпеки препарату Аркоксія®. **Склад:** 1 таблетка містить 60 мг, 90 мг, 120 мг еторикоксибу. **Характеристика.** Аркоксія® - це нестероїдний протизапальний препарат - селективний інгібітор циклооксигенази-2 в рамках клінічного діапазону доз. **Показання.** Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом. Нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями. **Протипоказання.** Препарат Аркоксія® протипоказаний: при гіперчутливості до діючої або будь-якої допоміжної речовини препарату; при активній пептичній виразці або активній шлунково-кишковій кровотечі; пацієнтам, у яких виникав бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 (циклооксигексаназа-2); у період вагітності та годування груддю; при тяжких порушеннях функції печінки; якщо розрахований нирковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв; дітям віком до 16 років; при запальних захворюваннях кишечника; при застійній серцевій недостатності; пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст. та недостатньо контролюються; при діагностованій ішемічній хворобі серця, захворюваннях периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Аркоксія® застосовують перорально. Конкретні дози вказані в Інструкції для медичного застосування препарату. **Побічні реакції** (дуже часто: $\geq 1/10$, часто: $\geq 1/100$, $< 1/10$): альвеолярний остит, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів та сечовивідного тракту, набряки/затримка рідини, запаморочення, головний біль, серцебиття, аритмія, гіпертензія, бронхоспазм, біль у животі, запор, метеоризм, гастрит, печія/кислотний рефлюкс, діарея/дискомфорт в ділянці епігастрії, нудота, блювання, езофагіт, виразки в ротовій порожнині, підвищення АЛТ, підвищення АСТ, екхімоз, астения/втома, гриппоподібні симптоми. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Пацієнти, у яких під час застосування еторикоксибу виникає запаморочення, вертиго або сонливість, не повинні керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. **Запобіжні заходи/особливості застосування.** Клінічні дослідження вказують на те, що використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язане з ризиком виникнення тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту) в порівнянні з плацебо та деякими НПЗП. Також, як і при використанні інших препаратів, які пригнічують синтез простагландинів, затримка рідини, набряки і артеріальна гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, що приймали еторикоксиб. Еторикоксиб, особливо у великих дозах, може призводити до більш часті і сильної артеріальної гіпертензії в порівнянні з деякими іншими НПЗП та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Про серйозні реакції гіперчутливості (а саме, анафілаксію і ангіоневротичний набряк) повідомлялось у пацієнтів, які використовують еторикоксиб. Препарат Аркоксія® в таблетках містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей препарат. **Категорія відпуску.** За рецептом.

[†] - зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp.

1. Мається на увазі доведена протибольова ефективність при остеоартриті, ревматоїдному артриті, гострому подагричному артриті та анкілозуючому спондиліті, згідно інструкції для медичного застосування (розділ Ефективність)⁵. 2. Внутрішні дані компанії MSD. 3. А.Е. Каратеев, Эторикоксиб — новый селективный ингибитор циклооксигеназы-2, Современная ревматология №2, 2009. 4. Адаптовано из Lars Arendt-Nielsen et al., Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, PAIN 157 (2016) 1634–1644. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аркоксія®, UA/10704/01/01-04.

Даний матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). MSD не рекомендує застосовувати продукти з метою, які відрізняються від тих, які описані в інструкції по застосуванню даного препарату. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції. Якщо у вас з'явилися питання щодо продуктів MSD, звертайтеся до нас за адресою: МСД Україна, БЦ «Горизонт Парк», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, або звертайтеся за адресою medinfo@merck.com. Зателефонувати: тел. +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Написати: medinfo@merck.com. © 2020 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. UA-CXB-00012. Матеріал затверджений для друку: вересень 2020. Матеріал дійсний до: вересень 2022.



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

Психотерапия страха: пути и новые решения

Любой человек когда-либо испытывал страх, поэтому вопросы его разрушающего влияния, равно как и преодоления, всегда актуальны. Человечеству известно множество рецептов из области психотерапии, начиная от языческих ритуалов инициации, шаманских обрядов и заканчивая новомодными течениями, полными неологизмов. Задача, поставленная в данной статье, сводится к попытке обозначить основные вехи в психотерапии страха, а также представить новую, немного необычную методику.

Общий взгляд на проблему и обзор практикуемых методов

Психологи выделяют три близкие друг другу эмоциональные категории: тревогу, страх (в более мягкой форме — боязнь) и фобию. Тревогу можно считать готовностью (мобилизацией) к возможной опасности, страх — реакцией на вполне определенный источник опасности, а фобию — навязчивым, повторяющимся в отсутствие истинных причин, иррациональным состоянием страха. Психотерапии подлежат все три состояния. Однако если при тревоге и страхе психотерапевт выступает ведущим лицом, то в случаях фобий он остается на заднем плане, бразды же правления принадлежат психиатру.

При легких фобиях можно рискнуть лечить самому, но консультация психиатра необходима. Задача психотерапевта при фобиях ограничивается поддержкой (фасилитацией) субъекта, принимающего лекарственные средства, и работой над созданием для него безопасной, максимально комфортной среды. В рамках указанной задачи используют когнитивно-поведенческие методы с включением элементов мягкой суггестии и релаксации. Важна практика регулярных аффирмаций (коротких позитивных примитивно «детских» мыслеобразов). Рекомендуются также работа над созданием условно-рефлекторных «якорей», обращение к которым успокаивает субъекта.

Под «якорем» в практиках нейролингвистического программирования (NLP) понимают любой элемент реальности, связывающий личность с определенными ситуацией и состоянием — условный рефлекс в чистом виде. Психотерапевту важно увязать в сознании клиента некий кинестетический знак (например, сжатие его руки или плеча) либо звук (слово, фраза) с ощущением безопасности и уверенности. Такое «якорение» позволяет в случае необходимости легко и быстро вернуть сознание пациента в текущую реальность, восстановить элемент должного самоконтроля.

В стратегии преодоления тревоги и страхов можно выделить три подхода. Первые два взаимоисключают друг друга, третий — компромиссный вариант.

1. Первый подход — жесткий, фактически он основан на насилии над собой. Субъекта принуждают совершать действия вопреки страху. Даже если удастся достичь необходимый результат, все это нельзя назвать корректной психотерапией, ведь уровень стресса зашкаливает, и побочным эффектом такого «действия» является всплеск субъективной агрессии.

2. Второй подход основан принципе «ведомый — ведущий», когда субъект послушно выполняет требуемые действия (вопреки своему страху), поскольку следует в фарватере безопасности за психотерапевтом.

3. Третий — компромиссный — этот вариант предполагает преодоление страха за счет осознанной мотивации субъекта. Он сам определяет рамки безопасной среды и сам, творчески, ведет поиски решения проблемы в соответствии с указанной психотерапевтом программой. Остановимся на деталях двух последних подходов.

В психотерапии страхов стандартным (базовым) является метод систематической десенситивизации (лат. *sensitivus* — чувствительный), или метод стимульного контроля. Он относится к вышеназванному компромиссному подходу. Суть метода — в постепенном, шаг за шагом, приближении к источнику страха (опасной ситуации). Метод предполагает составление иерархии (рейтинга) булеревающих страхов и работу с ними «снизу вверх». Неотъемлемыми элементами являются предварительное овладение релаксирующими техниками, методами контроля и управления своим состоянием.

Своеобразным вариантом является методика имплозии («наводнения»), которая заключается в акцентировании

вызывающих страх ситуаций. В мягкой ее трактовке субъект визуализирует пугающие образы, преувеличивая их близость и опасность, но помнит, что находится в это время в безопасной обстановке, и все искусственно. В литературе предлагается отнести методику к направлению когнитивно-поведенческой терапии, поскольку после каждого сеанса пациент записывает свое восприятие (т.е. осознает свои ощущения), после чего следует беседа с психотерапевтом.

На самом деле, методик множество. В качестве сомнительного примера (в плане комфортности, да и эффективности тоже) упомянем вариант, названный «цунами». В нем субъекту предлагают вообразить самый худший сценарий развития пугающей ситуации, после чего самому понять и ответить на вопросы: «Что именно, какой элемент больше всего пугает в ситуации?», «Какой будет его жизнь после этого?», «Что за пределами плохого может еще произойти, если взглянуть реально?». Такое упражнение следует выполнять не один день. Здесь напрашивается вопрос: где место позитивному мышлению?

Второй подход более мягкий, чем компромиссный. Его используют преимущественно в детской практике. Действительно, возможности осознания у ребенка ограничены незрелостью его жизненного опыта. Находясь рядом в качестве защитника, психотерапевт ведет маленького пациента дорогой постепенной десенсибилизации, уменьшения болезненного восприятия реальности. Для взрослого контингента предложены специальные групповые тренинги, также отличающиеся мягким подходом.

К примеру, на западе пользуются популярностью групповые тренинги «антистресса», снижения тревожности, приобретения уверенности в себе. Участники объединены единой проблемой, с которой не могут справиться самостоятельно, и потому ситуативно спланиваются в команду единомышленников. В подобных группах притупляется чувство уязвимости, обычно присущее каждому участнику. Этот фактор, равно как и фактор соперничества, позволяет в целом получать заметно лучшие по сравнению с индивидуальным обучением результаты. Адепт психоанализа А. Адлер тонко заметил, что лучшее лечение от неврозов и проблем — переключение внимания с собственной персоны на помощь другим в решении этих вопросов.

В категории мягких методов стоит выделить весьма привлекательный, высокоэффективный и более чем безопасный метод пересмотра себя (модель рефрейминга) в рамках практики NLP, который приведен ниже.

Вариант модели рефрейминга для лечения фобии

В рамках данной модели рефрейминга (методики пересмотра) психотерапевт прежде всего устанавливает условно-рефлекторный «ресурсный якорь». Для этого врач выбирает и периодически повторяет некий кинестетический и/или аудиальный знак, приемлемый и доступный для субъекта, который в свою очередь синхронно вновь и вновь вспоминает полюбоившиеся картины счастливого и безмятежного детства.

Далее психотерапевт пошагово инструктирует пациента:

1. Субъект должен с закрытыми глазами представить пустой экран.
2. Затем попросить пациента представить личность, похожую на него, смотрящей на этот пустой экран (техника разотождествления, или диссоциации).
3. Попросить его мысленно «прокрутить киноленту» травмирующей ситуации от начала до появления четкой тревоги (не далее!).



Д.В. Русланов

4. После этого попросить пациента сделать то же самое в обратном порядке (от конца к началу).

5. Попросить субъекта одновременно наблюдать реакцию его личности, смотрящей этот фильм (вновь феномен разотождествления, или диссоциации).

6. Затем попросить клиента несколько раз в ходе фильма при нарастании тревоги очистить экран, «побелив» картинку. Обратит внимание на реакцию личности, смотрящей кино.

7. Попросить клиента слиться с личностью в момент очистки экрана и исчезновения тревожных ощущений (техника идентификации).

8. Попросить его вновь повторить технические приемы п. 4-7, но на этот раз в слившемся с личностью образе (техника идентификации). Предложить сделать то же в ускоренном темпе в течение 2-3 с, заканчивая образом белого экрана и переживанием безопасности и комфорта. Смысл задания — научиться управлять своими эмоциями, «привязав» их к визуальному тренингу поведения.

9. И последнее — предложить клиенту пройти процедуру проверки. Представить проблемную ситуацию в будущем и нового себя в ней, способного легко справляться со своими эмоциями. Обратит внимание на новый взгляд на ситуацию. Ощутить ее совершенно иной, безопасной для себя (элемент синхронизации с будущим).

В методике пересмотра возможны варианты. Так, можно предложить клиенту по ощущениям замедлять развитие событий, вплоть до полной остановки на субъективно переживаемом кадре. При этом важно следить за дыханием — оно должно быть плавным, спокойным, глубоким и полным. Следует уметь растянуть временной этап, пока клиент возвращается, двигается к ядру тревожного события. Еще: пациенту всегда необходимо стараться смотреть на «того себя» с симпатией, благосклонностью, понимая, что в ситуации «до события» он делал лучшее, что тогда мог. Субъекту важно определить, как сторонний наблюдатель, что потребуется его двойнику, чтобы успешно действовать в последующей ситуации. Кроме того, полезно описать необходимые ресурсы (внешние средства и внутренний настрой), которые позволят положительно решить трудную и тревожную ситуацию.

Дополнительные возможности рефрейминга — передача своему двойнику необходимых ресурсов. Это надо сделать уверенно и решительно! Следует передавать двойнику новую энергию, собранность, решительность, находчивость, самообладание, юмор и т.п., пока не настанет ощущение, что двойник стал полностью соответствовать новому образу. А теперь можно снять новое кино с успешным «хэппи эндом» и непременно просмотреть его несколько раз. Субъекту следует быть свободным в своем творчестве, к примеру, для передачи ресурсов (помощи), ввести в картину новых действующих лиц.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Теория новых психотерапевтических решений

Нередко всякое новое решение на поверку оказывается хорошо забытым старым.

Анализ подходов к психотерапии страхов, в основном западных источников, вызывает много вопросов. Прежде всего, это более чем сложный и чрезвычайно длительный психоанализ. На постсоветском пространстве он (к счастью или нет?) не привит. Что касается иных методов — когнитивных, бихевиористских и практик NLP — обращает внимание практически полное отсутствие, во всяком случае, обозначение главных факторов преодоления страха — мужества и отваги. Действительно, где и как субъект найдет в себе внутренние силы, чтобы преодолеть страх? Не подкрепленные собственным опытом советы найти их и пустые призывы стать мужественным мало помогают. Между тем традиционные (столетние) восточные психофизические практики на воспитание именно этих элементов ставят особый акцент.

Какой путь предлагают восточные учителя? Прежде всего, путь измененного состояния сознания, то, что напроць отсутствует в научных психотерапевтических школах западного толка. В измененном состоянии сознания меняется представление о рациональном сознании и рациональном мироощущении. По выражению мистиков, обеспечивается «прямое усмотрение реальности».

Достижение измененных состояний сознания может сопровождаться двумя психофизическими феноменами:

- отрешенностью от внешнего мира и снижением психофизиологического тонуса (т.е. ограничением внешних угрожающих стимулов);
- повышенным, «сверхрельефным» осознанием окружающей среды и резким повышением общего тонуса (т.е. повышением боевой отваги).

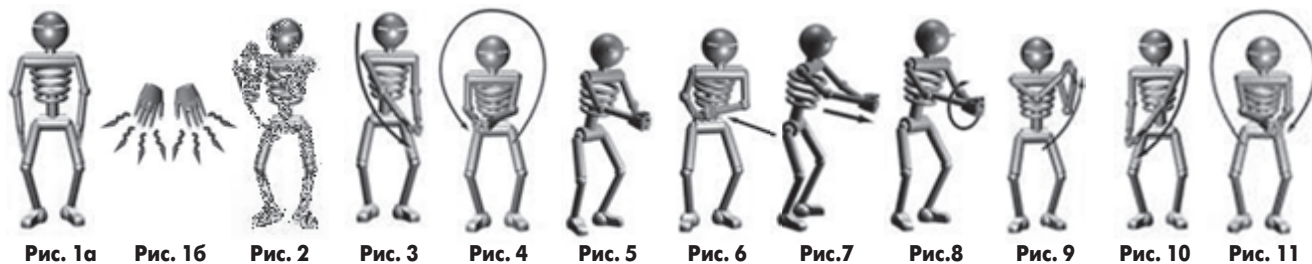
Изменение состояния сознания происходит не иначе как через целенаправленную или спонтанную сверхконцентрацию внимания. С одной стороны, это означает предельную фиксацию внимания на одном объекте, с другой — сознательное игнорирование всех остальных стимулов.

Небольшое отступление. Как упоминалось выше, ужасающий страх характеризуется моментальной остановкой всяческой моторной активности, дыхания на вдохе и другими вегетативными проявлениями. Внимание направлено на источник страха, а не на себя. Следовательно, гипотетически, переключение внимания на альтернативу, скажем, на себя, автоматически изменит ощущение страха. Данная гипотеза полностью подтверждается человеческим опытом. Но что для этого необходимо сделать субъекту? Возможный путь: научиться входить в измененное состояние сознания, чтобы встречать пугающую реальность в ином качестве, иной ипостаси своей личности. И для этого потребуются воля.

Воля подразумевает способность к осознанной предельной концентрации всех психических и физических усилий (ресурсов), необходимых для преодоления любых препятствий ради достижения намеченной цели. В понятии воли присутствуют два элемента — внешний и внутренний, определяющий действия личности. Внешний элемент — поведение — всегда вторичен. Стержневой характеристикой внутреннего фактора является качество самоограничения. Это способность отказаться от жизненно важных потребностей и даже пожертвовать ими, вплоть до угрозы собственной жизни во имя цели. Таким образом, в краткой формулировке воля — это власть над самим собой. Она является движущей силой любого претворения идеи в жизнь. Наличие воли позволит субъекту входить в измененное состояние сознания и раскрыть качества мужества и отваги.

Практика новых решений

Человечество пока не придумало более эффективной практики превентивной готовности к страхам, нежели ритуалы инициации воина. В шаманских традициях к ним готовятся загодя и длительно. Современные знания, в том числе исследования в области психологии, позволяют предложить более цивилизованные и удобные методики. Ведущим звеном в них является воображение, точнее, синхронизация воображения с движениями, подстроенными под ритм индивидуального дыхания.



Воображение (визуализация) подразумевает внутреннее представление, будто наяву, неких предметов или объектов, наделенных либо уже знакомым (по предыдущему опыту), либо совершенно новым набором качеств и свойств. Это и есть внутреннее создание и «видение» (зрительное, слуховое, тактильное или иное) новой реальности. Это богатейший внутренний мир с отлаженным механизмом входа и своевременного выхода из состояния фантазии. С их помощью человек с детства учится понимать и влиять на окружающий мир.

Феномен воображения становится жизненно незаменимым для выживания. Так, в жестоком мире взрослых воображение добрых волшебников часто спасает ребенка от беспомощного отчаяния и дарит ему надежду.

На осознанно-рациональном этапе развития воображение превращается в мощный инструмент познания устройства мира. Гении грезят невообразимыми химическими формулами, сложными математическими абстракциями, зримо ощущают физические процессы Вселенной. Безусловно, яркое воображение всегда является следствием напряженной работы психики и потому несет потенциально сильный ментальный и эмоциональный (информационно-энергетический) заряд.

Психоэнергетическое упражнение «движения воина»

В основу предлагаемой ниже методики своеобразной инициации воина легли наработки К. Кастанеды, названные им психоэнергетическими практиками [1]. В рамках статьи приведен краткий (ознакомительный) вариант методики [2].

До освоения методики настоятельно рекомендуется предварительное овладеть (пусть даже на уровне ознакомления) базовой дыхательной практикой по системе йогов (пранаямой). Алгоритм следующий. При вдохе следует вначале выпятить живот, затем «расширить» нижние ребра, и в конце приподнять плечи, одновременно чуть втягивая живот. Последовательность движений при выдохе — в обратном порядке. Совет: лежа на спине, можно положить на живот книжку и, глядя на нее, следить за правильностью выполнения рекомендаций.

Схема предлагаемой психоэнергетической практики внешне проста: обычные движения руками и телом. Сложность кроется в деталях. Далее кратко рассмотрены три элемента.

1. Поза, или особенности базовой стойки: стоя, ноги на ширине плеч. Все суставы следует чуть ослабить, сняв напряжение; другими словами, колени, локти и т.д. — должны быть едва согнуты. Так, полное разгибание/сгибание сустава блокирует внутреннюю энергетику, но такие блокады используют лишь тогда, когда необходимо закрепить уже достигнутый эффект. Все исключения будут оговорены.

2. Движения совершаются плавно и пластично в полном соответствии принципам базовой стойки. Пластика — это искусство, внутренняя гармония ритмического телодвижения. Пластика означает, что траектория движений — всегда кривая, но никак не ломаная линия, а тем более, не прямая с точкой остановки движения на полпути. Оптимальный вариант траектории зачастую близок к эллипсу или восьмерке. Поучительные движения можно увидеть в индийских, испанских, латиноамериканских и цыганских танцах. Это не удивительно, ведь культура этих стран основана на древних традициях, понимании магии движения, умении блестяще выражать мысли и эмоции человека жестом. Пластика должна быть чувственной, полной неповторимого обаяния, отражающего свет харизмы.

Признаками правильной практики служат плавность траектории и красота движений. Не стоит стремиться выполнять их быстро! Скорость движений скрывает все ошибки новичков. Движениям необходимо обучаться не просто медленно, а очень медленно. Поначалу будет непривычно, зато создаст идеальные условия

для совершенствования себя. Главное: в любом движении всегда можно найти ритм, если подчинить его дыханию. Следует постараться уловить эту тонкость.

3. Дыхание. Вдох следует всегда выполнять носом, иногда быстро, а иногда медленно, но всегда глубоко. Пауза — по ощущениям либо в соответствии с рекомендациями; обычные паузы занимают не менее половины времени вдоха. Выдох лучше делать ртом, надвигая вперед и опуская верхнюю губу над нижней, тогда струя выдоха идет вниз. После выдоха — вновь пауза, опять-таки, по ощущениям либо в соответствии с рекомендациями, обычно не менее половины времени вдоха. Главное: никогда нельзя задышаться! Если это происходит, однозначно что-то делаете не так! Быстро, часто либо много. Пациентам нередко приходится объяснять, что важно дышать свободно, не заставляя себя вопреки своей природе.

Психоэнергетическое упражнение «движения воина» многоплановое; оно предназначено для синхронизации психических процессов с энергетикой физического тела. В результате субъект попадает в реальность жесткой собранности, готовности к адекватному спонтанному решению на любой поворот событий, мгновенному действию, позволяющему в потоке пространства и времени оказаться в нужном месте в нужный час. Это — форма и структура мага и воина самурайского духа.

В описании практики использован стиль изложения К. Кастанеды. Многие термины явно не научны (во всяком случае, пока), например, выражение «энергетический кулак», «энергетический поток» и пр. Однако в них отсутствует вредный заряд, и они чрезвычайно просты для интуитивного понимания и фантазийной визуализации.

Привнесение в схему движений визуализации как понимания происходящего процесса умножает силу обратной связи. С определенной долей уверенности можно утверждать: в процессе такой практики субъект вводит себя / входит в своеобразный легчайший транс, в котором повышена как степень концентрации, так и осознания реальности.

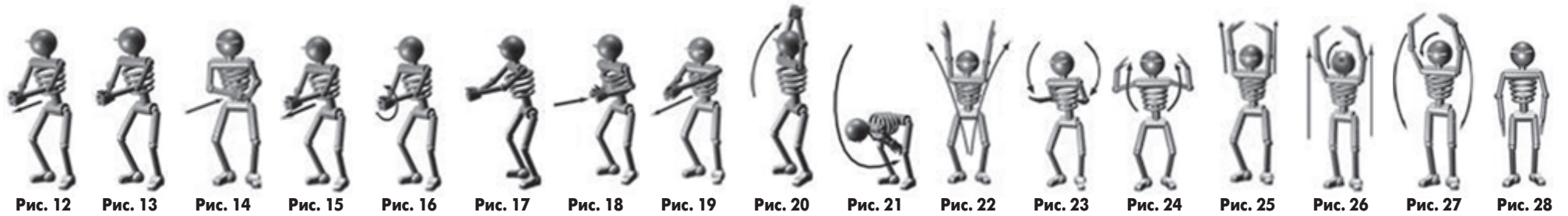
Объяснение движений для удобства разбито на элементы под порядковыми номерами. Важно понять и помнить, что каждый элемент движения, как правило, полностью совпадает (заполнен) двумя фазами дыхания — вдохом или выдохом — с последующей паузой. Начало фазы дыхания совпадает с началом элемента движения, и длительность вдоха (выдоха) согласована с движением. Дыхательные паузы, как правило (но не всегда), соотношены с полной остановкой движения (состояние, описываемое знакомой фразой: замрите на месте и не дышите). Длительность пауз определяется ритмом, который формируется у человека интуитивно.

Итак, скорость выполнения движений строго индивидуальна и зависит только от ритма дыхания:

1. Исходное положение — напряженная рабочая поза (рис. 1а). Слегка отведя руки в стороны и вперед (как удобно), раскройте ладони, широко растопырьте и чуть согните пальцы, будто обхватываете апельсин; жестко напрягите мышцы кистей и пальцев. В течение одного дыхательного цикла выполните хаотичные, частые, вибрирующие полуповороты и потряхивания кистями (рис. 1б).

Этим раскрываются энергетические центры ладоней и приводится в возбужденное состояние структура энергетического кокона. После выдоха, на паузе, соедините внизу перед собой руки ладонями крест накрест. Крепко сцепитесь пальцами, образуя неразъемный замок. Считается, что так создается «энергетический кулак», в котором центры правой и левой ладоней, испускающих разные потоки энергии, замыкаются друг на друга. С этого момента до выполнения элемента № 17 руки находятся в замке.

2. На коротком мощном вдохе, четким, уверенным движением слева/направо/вверх поднимите руки, согнутые в локтях, таким образом, чтобы «энергетический кулак» оказался над правым плечом (рис. 2).



При этом левый локоть, который естественно расположился перед лицом, обращен вперед; левая кисть накрывает сверху правую. Застыньте на время длительной дыхательной паузы.

3. На коротком мощном выдохе выполните косой удар вперед/вниз/налево, к левому бедру, будто вонзаете тяжелый топор (рис. 3). Это движение увлекает за собой из-за спины в виде шлейфа энергию правой части кокона, одновременно разрывая слабые и непрочные энергетические волокна. Обратите внимание на траекторию перемещения: из-за спины — вниз/влево, симметрично относительно центра силы.

4. На длинном вдохе опишите руками по часовой стрелке широкий круг, а точнее, суживающуюся спираль, которая заканчивается прямо напротив печени (рис. 4). Так создается мощный турбулентный вихрь энергии, наподобие тайфуна, а вокруг «энергетического кулака» переплетаются и наматываются разные энергетические слои.

5. Короткая пауза — на несколько мгновений следует застыть, не дыша (рис. 5). Именно сейчас идут предельная сосредоточенность, концентрация на выполнении предстоящего элемента, накопление воли и силы. В этот момент вы работаете над ключевой психологической задачей — осваиваете безупречность поведения воина духа, когда, приняв решение, он уже не допускает никакого колебания и сомнения в правильности своего выбора. Состояние описывается словами: «Вы ко всему бесстрашно готовы, все сомнения и волнения остались позади, как говорят, в прошлой жизни».

6. Данный элемент является одним из важнейших, поскольку все предыдущие действия, скорее, были подготовкой (хотя и очень важной). Для понимания сути предстоящего движения представьте, что держите в руках длинный нож и с силой вонзаете его прямо в печень. Сделайте это на мощном коротком выдохе через широко открытый рот, шумно (рис. 6).

На самом деле, ваши представления недалеки от истины — в этот момент действительно разрушается правый энергетический центр. Однако, наряду с разрушением, внутрь одновременно вносится мощнейший клубок жизнеспособной энергии — и результат этого действия трудно переоценить: происходят разрушение старого и рождение нового микрокосма. Забудьте и осознайте красоту сделанного поступка. Психологически вы разрушаете центр злости и агрессии, давая понять, что примемлет мир таким, каков он есть.

7. Сделайте медленный длинный вдох. Внешне сохраняйте неподвижность, дыхание и есть движение. Этот вдох дает понимание, что вы по-прежнему живы после, казалось бы, смертельного символического удара, при этом остались в ясном сознании.

8. На коротком выдохе выполните резкий удар вперед, в проекцию печени перед собой (рис. 7). Затем на паузе медленно опишите сомкнутыми кистями маленький круг против часовой стрелки (рис. 8). Этим вы мягко начинаете новое накопление энергии в «энергетическом кулаке».

9. Выполните зеркальное отражение элементов № 2-7, изначально расположив кисти над левым плечом (рис. 9-14).

Эти движения — символическое разрушение песимизма. Нанося удар в левую область, где находятся поджелудочная железа и селезенка, символически освобождается центр радости и разрывается энергетическая паутина, образованная восприятием суетности мира и суетой действий.

10. На коротком выдохе выполните зеркальное отражение элемента № 8: удар вперед, в проекцию поджелудочной железы и селезенки (рис. 15), но после описания сомкнутыми кистями маленького круга по часовой стрелке, то есть в конце, остановите кисти прямо напротив солнечного сплетения и полностью выпрямите руки, отведя кисти как можно дальше от себя (рис. 16).

11. Медленный длинный вдох без движения (рис. 17). Необходимо психологически подготовиться к завершающему, еще более трудному и сложному в плане принятия решения действию по разрушению сковывающих вас пут. В сознании не должно быть места ни тени страха, только несгибаемая решимость!

12. На коротком выдохе выполните движение, по сути аналогичное элементам № 6 и 13: нанесите себе удар прямо в солнечное сплетение (рис. 18). Этим движением Вы разрушаете центр страха и неверия в собственные безграничные возможности.

13. Выполните медленный длинный вдох. Внешне вы неподвижны, дыхание и есть движение. Этот вдох закрепляет понимание, что вы остались живы после «смертельного» символического удара, и сознание прояснилось еще больше.

14. На коротком выдохе нанесите удар вперед, в точку символической проекции солнечного сплетения (рис. 19). Этим движением вы доказываете и миру, и себе веру в собственные силы и подтверждаете свою безмерную, несгибаемую решительность.

15. На длинном вдохе медленно поднимите руки вертикально вверх и даже немного за спину (рис. 20). Вверху происходит совмещение полей: энергетического кулака с верхним энергетическим полюсом (и центральным энергетическим столбом).

16. На коротком выдохе выполните длинный рубящий удар сверху вниз. Для этого с силой наклонитесь вперед, полностью сгибаясь пополам, и занесите по инерции руки дальше — назад, за линию стоп (рис. 21). Траектория движения разрезает энергетический кокон сверху вниз (полностью пополам) и продолжается дальше по полу под вами.

Это одно из важнейших движений. С физиологической точки зрения изменяется гемодинамика, прежде всего в голове. На Востоке считают, что так раскрываются и подготавливаются пути для высвобождения и последующей свободной циркуляции Ци. В эзотерических понятиях рассечение кокона означает непосредственный контакт первозданной личности с окружающим миром; как и любая встреча, она полна неожиданностей. Именно поэтому, подобно черепахе, прячется живот и подставляется спина, покрытая мощным энергетическим панцирем. Это естественное инстинктивное защитное действие. Однако этим же действием раскрываются первородные энергетические центры, расположенные в области надпочечников — почек, где содержится квинтэссенция Ци.

17. На длинном вдохе вначале расцепите кисти и разверните их тылом друг к другу, выпрямив и сомкнув пальцы. Затем плавно полностью распрямитесь, одновременно поднимая руки вверх и разводя их в стороны (рис. 22). Размыкая энергетический замок в области нижнего полюса, вы фактически завершаете предыдущий этап № 21. Разворот кистей создает новый турбулентный сгусток, от которого протягивается шлейф по траектории движения рук. Это движение — символ нового рождения.

18. На коротком выдохе опишите кистями полукруг, приняв боевую стойку: руки согнуты в локтях и отведены назад таким образом, чтобы выпрямленные кисти с плотно сомкнутыми пальцами, ладонями вверх, оказались прижаты к бокам на уровне солнечного сплетения (рис. 23). В таком положении лопатки сведены. Вы напряжены физически, но разум остается совершенно спокойным, а внимание чистое и незамутненное суетой текущей жизни. Вы просто созерцаете мир и себя, ощущая малейшие дуновения потоков энергии Ци.

19. На коротком вдохе, не меняя угол сгибания в локтях, поднимите руки вверх, расположив кисти по обе стороны головы, но не вплотную. Локти удобно направлены в стороны и чуть вперед. Ладони обращены к голове, раскрыты, большой палец удобно отведен в сторону, остальные выпрямлены и соединены между собой (рис. 24).

Это движение замыкания энергетического поля. Руки образуют фигуру незамкнутого в вершине треугольника, создавая защитное энергетическое поле вокруг головы. Исходящие из центров ладоней энергетические струи пересекаются в области основания черепа: они оказывают мощное стабилизирующее действие на находящиеся здесь древнейшие по происхождению энергетические структуры и инактивируют инородные хаотические возбуждения. Сохраняйте позу в течение длительной паузы.

20. На коротком выдохе выпрямите руки вверх, разворачивая кисти ладонями вверх, пальцы сомкнуты, направлены назад/внутри (рис. 25). Этим выталкивающим движением вы растягиваете энергетический кокон, пробиваете в нем окно и создаете тоннель, облегчая доступ космической энергии.

21. На коротком глубоком вдохе запрокиньте назад голову, подбородком вверх и крепко зажмурьтесь, до конца данного этапа (рис. 26). Таким образом вы раскрываете горловую чакру и изменяете привычную проекцию энергетических точек лица, открывая прямой доступ космической энергии внутрь кокона. Принятая поза символизирует это.

Сигналом к началу выдоха является ощущение еле уловимого потемнения в голове. Выдох делайте неспеша, широко открытым ртом, зевая, понемногу выпуская из себя воздух, обязательно сопровождая его голосовым звуком. Вспомните, так бывает при глубокой сладкой зевоте. Этот звук должен начинаться с присущей вам обычной тональности, но постепенно понижаться за счет «извлечения» не из груди, а из живота. В конце выдоха звук низкий, как при горловом пении у шаманов; при этом вы чувствуете необычное привлекательное ощущение легкости и освобождения от чего-то. После приобретения некоторого опыта, попробуйте более интенсивный вариант выдоха, с постепенным ускорением. Естественно, такой выдох будет короче, но его «боевая мощь» возрастает.

22. На медленном выдохе расслаблено опустите руки через стороны ладонями вниз, возвращаясь в исходное положение (рис. 27).

23. Поймите с полминуты с закрытыми глазами, оцените свои внутренние ощущения (рис. 28).

Упражнение закончено. Оно заняло не более одной минуты времени. Какой результат можно прогнозировать (ждать)? Что испытает субъект по окончании упражнения? Если коротко — это всегда новые, необычные и явно позитивные ощущения. Как правило, уже в процессе обучения после 1-3 повторений осознаются элементы катарсиса (очищения), который вызван не реальными событиями жизни, а их символическим отображением (элемент символдрамы). Происходит разрядка накопленного душевного напряжения. На фоне увеличения позитивного настроения субъект ощущает явную собранность, элемент бесстрашия и готовности к борьбе. Проводя аналогию с концепцией йоги, в которой рассматриваются пять основных состояний, или ступеней развития сознания (блуждающее, тупое, произвольно направленное, «собранное в точку», остановленное), данная методика позволяет сразу «прыгнуть» с первой на третью, а то и четвертую ступень [3].

На заметку. С учетом минимальных временных затрат такая психоэнергетическая практика превосходит подход спортсменов, студентам в экзаменационный период, накануне серьезного разговора с начальством, да и вообще перед любой психологической битвой. Успехов вам, читатель!

Литература

1. Кастанеда К. Магические пассы: Практическая мудрость шаманов древней Мексики / Пер. с англ. — М.: Изд-во КОР, 1998. — 334 с.
2. www.koob.ru / Авторы: Русланов Д.В. / Здоровье физического тела. — Глава 6.
3. Классическая йога («Йога-сутры» Патанджали и «Вьяса-Бхашья»). — М.: Наука, ГРВЛ, 1992.



СПІНРАЗА

(Нусінерсен)

розчин для інтратекального введення 2,4 мг/мл (12 мг/5 мл)

РОЗКРИЙТЕ ЇХНІЙ ВНУТРІШНІЙ ПОТЕНЦІАЛ ІЗ ПРЕПАРАТОМ СПІНРАЗА

**Софія,
вік 2,5 року,**
СМА з дебютом у дитячому віці
(тип I) при лікуванні
препаратом СПІНРАЗА

Коротка інструкція для медичного застосування препарату СПІНРАЗА (SPINRAZA)

Склад: діюча речовина: nusinersen; 1 мл містить 2,4 мг нусінерсену; 1 флакон по 5 мл містить 12 мг нусінерсену; **допоміжні речовини:** натрію дигідрофосфат дигідрат; динатрію фосфат; натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрія гідроксид; хлороводнева кислота; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.** Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Інші препарати для лікування захворювань кістково-м'язової системи. Нусінерсен. Код АТХ: M09AX07.

Клінічні характеристики. Показання. Препарат Спінраза показаний для лікування спінальної м'язової атрофії (СМА), спричиненої мутацією в хромосомі 5q.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози. Препарат Спінраза призначений для інтратекального введення за допомогою люмбальної пункції. Рекомендована доза становить 12 мг (5 мл) на одне введення. Терапію препаратом Спінраза слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу з 4 доз насичення у 0, 14, 28 та 63 день. Після цього один раз кожні 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу. Призначений лише для одноразового застосування.

Інструкція щодо приготування лікарського засобу перед введенням

Флакон з препаратом Спінраза слід перевірити на наявність частинок перед введенням. Флакон не слід використовувати, якщо спостерігаються частинки та/або рідина у флаконі не прозора і безбарвна. Приготування розчину препарату Спінраза для інтратекального введення повинно здійснюватися в асептичних умовах. Перед введенням флакон слід дістати з холодильника і дати нагрітися до кімнатної температури (25 °C), не вдаючись до зовнішніх джерел тепла.

Якщо флакон не було відкрито і розчин не використовувався, флакон слід повернути в холодильник (див. розділ «Умови зберігання»).

Безпосередньо перед введенням, знімають пластикову кришку, протикають центр пробки флакона голкою шприца та витягують необхідний об'єм розчину.

Препарат Спінраза не слід розводити. Використання зовнішніх фільтрів не потрібно.

У разі, якщо розчин не використовувався протягом 6 годин після його набирання у шприц, розчин слід утилізувати.

Невикористаний лікарський засіб і відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти. Препарат застосовують для лікування дітей.

Побічні реакції. Побічні реакції, пов'язані з люмбальною пункцією. Дуже часто: головний біль, блювання, біль в спині. У післяреєстраційному періоді з невідомою частотою спостерігалися серйозні інфекції, такі як менінгіт, випадки гідроцефалії та асептичного менінгіту.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/17852/01/01, затверджено МОЗ України 11.01.2020 року наказом № 41 Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 11.01.2020 року.

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

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстраций и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.

В.О. Свистільник, к. мед. н., доцент, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Особливості сучасної діагностики й лікування спінальної м'язової атрофії з досимптомним, раннім та пізнім початком

Спінальна м'язова атрофія (СМА) – прогресуюче тяжке захворювання, зумовлене мутацією гена виживання мотонейронів (SMN), за якого уражаються клітини передніх рогів спинного мозку і рухових ядер черепно-мозкових нервів та порушуються функції багатьох органів і систем. У більшості людей є дві копії гена виживання мотонейронів: SMN1 та SMN2. У нормі два гени SMN кодують синтез білка виживання мотонейронів. У пацієнтів зі СМА ген SMN частково або повністю відсутній на 5-й парі хромосом. У патогенезі СМА відіграє роль мутація гена SMN1 в екзоні 7, що знаходиться на 5-й парі хромосом і відповідає за синтез протеїну виживання мотонейронів. Встановлено, що розвиток СМА зумовлений зниженням рівня білка SMN через мутації: делеції або точкові мутації в гені виживання мотонейронів SMN1.

Препарат Спінраза (діючою речовиною якого є нусінерсен) – перший схвалений засіб для патогенетичного лікування СМА, розроблений спеціально для збільшення продукції функціонально повноцінного білка SMN, що чинить спрямовану дію на матричну РНК гена SMN2. Тобто Спінраза – препарат, призначений для хворобомодифікувальної терапії при СМА.

Діюча речовина препарату нусінерсен – це антисмисловий олігонуклеотид, який підвищує рівень продукції білка SMN, кодованого геном SMN2. Таким чином нусінерсен сприяє збільшенню вмісту повноцінного білка SMN.

Препарат Спінраза показаний для всіх пацієнтів зі СМА різних вікових груп [1]. Було продемонстровано його достовірну ефективність та сприятливий профіль безпеки в пацієнтів, які отримували терапію у клінічних дослідженнях протягом шести років [2]. Окрім того, позитивний вплив при застосуванні лікарського засобу доведений у дітей із досимптомним початком та хворих із пізнім початком СМА (n=346).

Оцінка ефективності лікування у дітей із досимптомним початком СМА

Результати дослідження NURTURE (Study of Multiple Doses of Nusinersen Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy) дозволяють оцінити ефективність препарату Спінраза у дітей із СМА, що має досимптомний початок [3]:

1. Відкрите дослідження II фази без групи порівняння, що триває, присвячене оцінці ефективності препарату Спінраза у дітей із підтвердженим генетичним діагнозом і досимптомним початком СМА з ініціацією терапії у віці до шести тижнів.

2. У даних пацієнтів найбільш вірогідним є розвиток СМА I або II типу.

3. Середній вік при отриманні першої ін'єкції препарату Спінраза – 22 дні (діапазон – 3-42 дні).

4. Первинна кінцева точка: час до смерті або респіраторного втручання (інвазивна/неінвазивна вентиляція легень протягом ≥ 6 годин на день безперервно протягом ≥ 7 днів поспіль або трахеостомія).

5. Вторинні кінцеві точки:

- частка учасників, які вижили;
- досягнення етапів моторного розвитку, встановлених Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ);

• досягнення значущого рухового прогресу за показниками 2-го розділу шкали неврологічного обстеження немовлят за Хаммерсмітом (HINE-2);

• ступінь відхилення від вихідного рівня за тестом дитячої лікарні Філадельфії для оцінки моторних функцій при нервово-м'язових захворюваннях у новонароджених (CHOP INTEND).

У разі призначення на досимптоматичній стадії терапія препаратом Спінраза дозволяє пацієнтам, що страждають на СМА, досягти розвитку моторних навичок, порівнянних із такими у здорових осіб. Результати щодо проміжних контрольних точок у дослідженні NURTURE на 778-й день відображені в таблиці [1].

Оцінка ефективності лікування у дітей із раннім початком СМА

Результати дослідження ENDEAR (Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen in Infants With Spinal Muscular Atrophy) свідчать про ефективність препарату Спінраза у дітей із раннім початком СМА [4]:

1. Дослідження III фази з рандомізацією пацієнтів у співвідношенні 2:1

на групи терапії препаратом Спінраза / плацебо тривалістю 13 місяців.

2. Загалом включений 121 хворий на СМА з початком у дитячому віці (відповідає I типу).

3. Середній вік маніфестації – 7,9 тижня у групі терапії препаратом Спінраза і 9,6 – плацебо; середній вік отримання першої ін'єкції – 163 днів при застосуванні терапії препаратом Спінраза і 181 днів – плацебо.

4. Первинні кінцеві точки:

- частка пацієнтів із відповіддю на лікування згідно з показниками за шкалою HINE-2;
- виживаність (без використання постійної допоміжної вентиляції легень).

5. Проміжний аналіз ефективності був проведений за даними ~80 пацієнтів при візиті на 183-й день; було оцінено тільки частку хворих із відповіддю на терапію за шкалою HINE-2.

При застосуванні препарату Спінраза в осіб зі СМА з раннім початком (відповідає I типу) досягається розвиток моторних навичок, що не є характерним для природного перебігу СМА.

На момент фінального аналізу 51% пацієнтів, які отримували терапію Спінразою (n=73), досягли відповіді при аналізі навичок рухового розвитку за шкалою HINE порівняно з 0% тих, хто не отримував лікування (n=37) (p<0,0001) [4].



В.О. Свистільник

На додачу, 97% хворих при використанні препарату Спінраза продемонстрували поліпшення або стабілізацію моторних функцій при оцінці за шкалою HINE [4].

У 71% пацієнтів зі СМА з початком у дитячому віці (відповідає I типу), які отримували Спінразу, було досягнуто значущого поліпшення показника за шкалою CHOP INTEND (більш ніж на 4 бали) порівняно з вихідним рівнем. У групі плацебо таке поліпшення спостерігалось тільки у 3% хворих [4].

У пацієнтів віком до шести місяців зі СМА I типу, які застосовували терапію препаратом Спінраза, тривалість життя була більшою. Також вони рідше потребували респіраторної підтримки при порівнянні з пацієнтами, які не отримували лікування. Ризик смерті або потреби у постійній вентиляції легень серед дітей, які перебували на терапії Спінразою, знижувався на 47% порівняно з дітьми без зазначеного лікування; відношення ризиків (BP) 0,53; p=0,005 [4].

Таблиця. Результати щодо проміжних контрольних точок у дослідженні NURTURE на 778-й день	
Виживаність та вентиляція легень	
частка учасників, які вижили	немовлята, які вижили на терапії Спінразою (n=25), абс. к-ть (%)
Живий та не потребує перманентної вентиляції легень	25 (100)
Основні етапи розвитку моторики, встановлені ВООЗ	
очікуваний вік досягнення у здорових дітей	пацієнти на терапії Спінразою, які досягли показників (n=25), абс. к-ть (%)
Уміння сидіти без підтримки (оцінюється у віці ≥ 7 місяців)	25 (100)
Уміння ходити з підтримкою (оцінюється у віці ≥ 11 місяців)	23 (92)
Уміння самостійно ходити (оцінюється у віці ≥ 15 місяців)	22 (88)

Адаптовано за D.C. De Vivo et al., 2019.

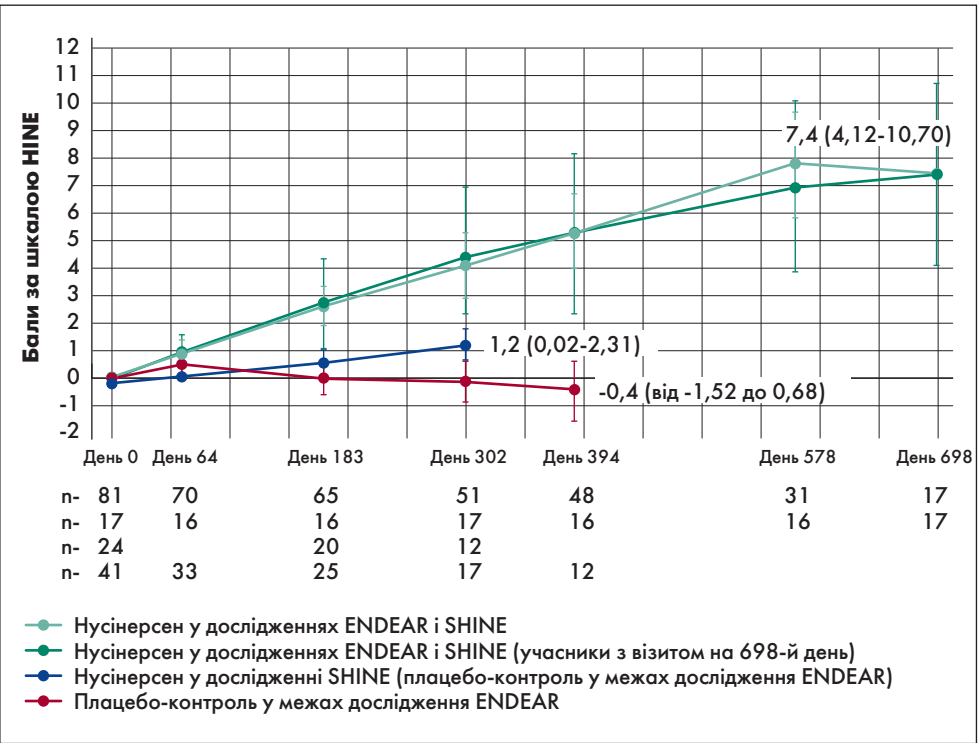


Рис. 1. Поліпшення моторних функцій за шкалою HINE при застосуванні Спінрази у дослідженні SHINE, зокрема у пацієнтів із раннім початком СМА, що раніше не отримували препарат у дослідженні ENDEAR

Адаптовано за D. Castro et al., 2018.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

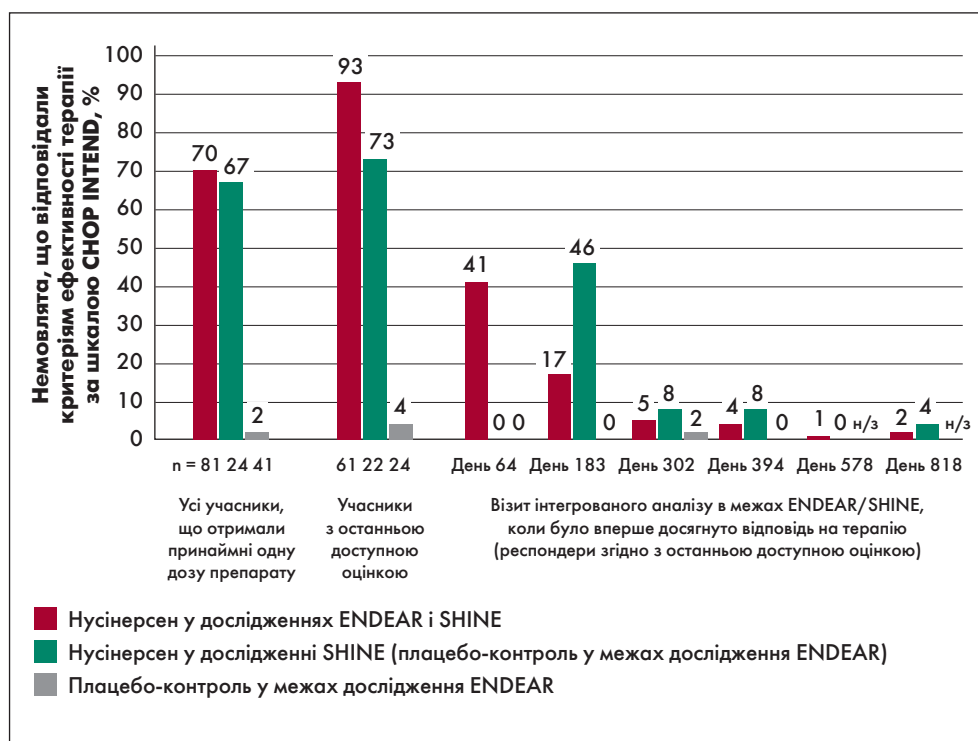


Рис. 2. Частота відповіді на терапію препаратом Спінраза в межах досліджень ENDEAR/SHINE за шкалою CHOP INTEND

Примітка: Н/з – не зазначено.

Адаптовано за R.S. Finkel, 2019.

Наприкінці дослідження 84% (67 із 80) немовлят, що отримували препарат Спінраза, були живі порівняно з 61% (25 із 41) у контрольній групі; зниження ризику смерті загалом становило 63% (BP 0,37; $p=0,004$) [4].

Також при достроковому спостереженні в межах дослідження SHINE (Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Nusinersen Investigational Studie) щодо ефективності застосування препарату Спінраза у дітей із раннім початком СМА було досягнуто постійного поліпшення моторних функцій за шкалою HINE. Зокрема, сприятливі результати мали місце у пацієнтів із раннім початком СМА, що раніше не отримували даної терапії в дослідженні ENDEAR (7,4 пункту до 698-го дня) (рис. 1) [5].

Більшість хворих продемонстрували першу відповідь на терапію протягом 183 днів після початку лікування. У певної частки пацієнтів клінічно значуща відповідь спостерігалася після двох років терапії (рис. 2) [6].

Показано, що діти зі СМА І типу продовжували опановувати нові моторні навички за шкалою BOO3 при продовженні терапії препаратом Спінраза в межах дослідження SHINE [6]:

- 60% пацієнтів із І типом СМА при призначенні лікування до 5,42 місяця

досягли/утримали здатність сидіти без підтримки у разі продовження терапії в межах дослідження SHINE до 240-го дня;

- усі хворі, в яких розвинулася здатність ходити з підтримкою, зберегли її при продовженні терапії у дослідженні SHINE до 240-го дня (рис. 3).

Оцінка ефективності лікування у дітей із пізнім початком СМА

Результати дослідження CHERISH (Clinical Trial to Test the Experimental Drug Nusinersen in Children with Type 2 Spinal Muscular Atrophy) свідчать про ефективність терапії препаратом Спінраза у дітей із пізнім початком СМА [7]:

1. CHERISH – подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ІІІ фази за участю пацієнтів зі СМА з більш пізнім початком (відповідає СМА ІІ або ІІІ типу).

2. Більшість хворих (88%) мали по три копії гена SMN2; вік маніфестації становив >6 місяців, вік на момент включення у дослідження – 2-12 років.

3. Схема лікування: три навантажувальні дози, що вводили у формі болюсних ін'єкцій за допомогою люмбальної пункції; підтримувальна доза – кожні шість місяців протягом 15 місяців.

4. Первинна кінцева точка: зміна показників згідно з розширеною шкалою

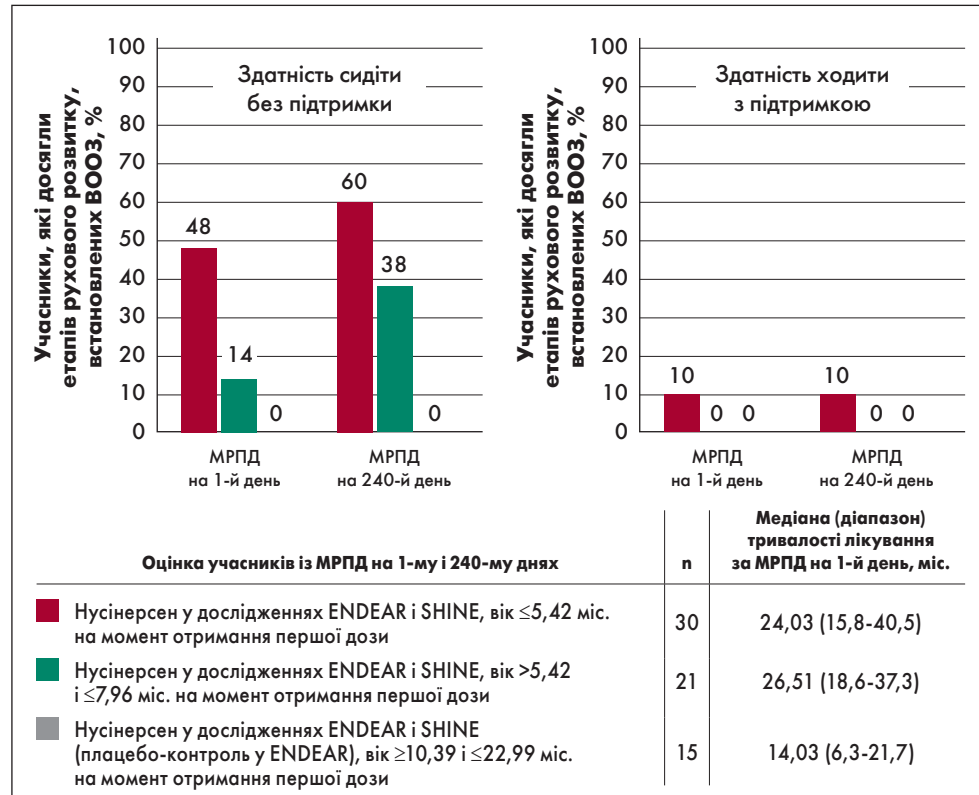


Рис. 3. Опанування нових моторних навичок дітьми зі СМА І типу за шкалою BOO3 при продовженні терапії препаратом Спінраза в межах дослідження SHINE

Примітка: МРПД – модифікований режим підтримувального дозування.

Адаптовано за R.S. Finkel, 2019.

оцінки рухової функції за Хаммерсмітом (HFMSE) після 15 місяців.

5. Попередньо визначений проміжний аналіз ефективності було проведено при оцінюванні ефекту лікування у шість місяців і ≥39 пацієнтам – у 15 місяців.

На тлі використання препарату Спінраза спостерігалася поліпшення рухових функцій у пацієнтів вже через три місяці терапії [7]. Хворі, які отримували дане лікування, показали збільшення об'єму рухових функцій через три місяці після початку терапії та продовжували демонструвати подальшу динаміку під час 15-місячного дослідження [7]. Крім того, слід зауважити, що раннє призначення Спінрази сприяло кращому розвитку моторних функцій.

Діти з коротшою тривалістю захворювання при скринінгу, які отримували Спінразу, показали вагомі позитивні зміни порівняно з початковими показниками за шкалою HFMSE через 15 місяців лікування [7]. На додаток, застосування препарату сприяло поліпшенню ходи в пацієнтів зі СМА ІІІ типу. Діти зі СМА, які були здатні ходити самостійно, після отримання препарату Спінраза могли робити це істотно довше і відчували зменшення або стабілізацію стомлюваності. Результати визначалися поліпшенням показників 6-хвилинного тесту ходьби (Т6ХХ) протягом майже трьох років терапії (рис. 4) [8].

Під час використання препарату Спінраза функції м'язів верхніх кінцівок продовжували поліпшуватися у пацієнтів зі СМА ІІ типу, які не могли самостійно пересуватися ($n=11$), протягом трьох років, а також при продовженні терапії у дослідженні Shine [9]. У 56% осіб зі СМА ІІ типу було продемонстроване клінічно значуще (≥ 2 балів) покращання функції верхньої кінцівки до 1050-го дня [9]. Крім того, 100% хворих на СМА типу ІІІ досягли максимального показника функції верхньої кінцівки до 350-го дня і зберегли цю відповідь до 1150-го дня.

У пацієнтів, здатних самостійно ходити ($n=13$), які отримували терапію препаратом Спінраза, показники тесту Т6ХХ продовжували поліпшуватися впродовж більш як трьох років [9].

Висновки

Таким чином, препарат Спінраза показав свою ефективність при тривалих клінічних дослідженнях у пацієнтів зі СМА І, ІІ та ІІІ типу. Призначення терапії згідно з сучасними стандартами лікування суттєво поліпшує тривалість і якість життя хворих на СМА.

Література

1. Biogen. Q32019 Financial Results and Business Update. Available at: <https://investors.biogen.com/static-files/40565136-b61f-4473-9e58-9be769bbac6c>. Accessed: October 2019.
2. Biogen Press Release. Available at: <http://media.biogen.com/news-releases/news-release-details/data-published-neurology-show-treatment-spinrazar-nusinersen>. Accessed: May 2019.
3. De Vivo D.C. et al. Neuromuscul Disord (2020) 19(9). Online first. doi:10.1016/j.nmd.2019.09.007.
4. Finkel R.S. et al. // N Engl J Med, 2017; 377: 1723-1732.
5. Castro D., Farrar M.A., Finkel R. et al. Longer-term assessment of the safety and efficacy of nusinersen for the treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): an interim analysis of the SHINE study. Poster presented at: American Academy of Neurology Annual Meeting; April 21-28, 2018; Los Angeles, CA. Source: HCP Global Messaging Market Research US EU3.
6. Interim Report of the safety and efficacy of the long term treatment with nusinersen in infantile-onset spinal muscle atrophy: updated results from the shine study, Finkel R.S., 2019.
7. Mercuri E. et al. // N Engl J Med, 2018; 378: 625-635.
8. Montes J., Dunaway Young S., Mazzone E. et al; for the CS2/CS12 Study Group. Ambulatory function and fatigue in nusinersen-treated children with spinal muscular atrophy. Poster presented at: American Academy of Neurology Annual Meeting; April 21-27, 2018; Los Angeles, CA.
9. Darras B.T. et al. Neurology, 2019; 92: e2492-e2506.

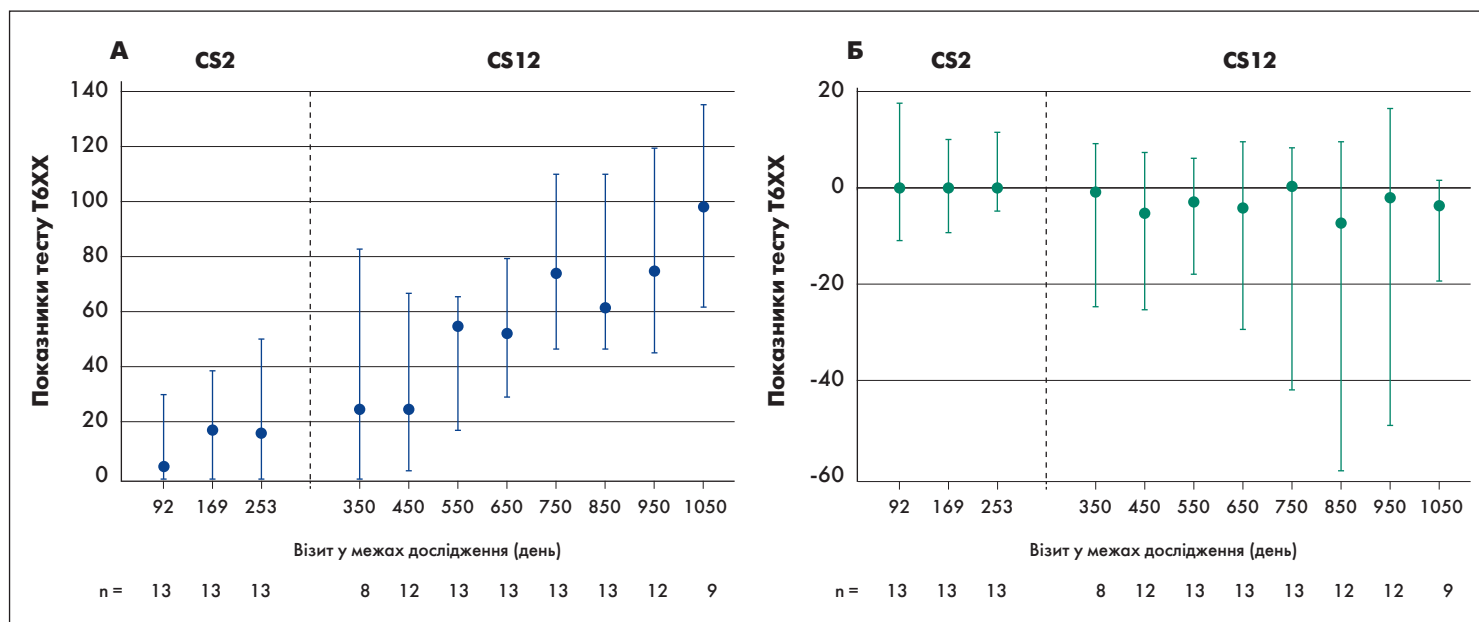


Рис. 4. Зменшення або стабілізація стомлюваності згідно з поліпшенням показників 6-хвилинного тесту ходьби (Т6ХХ) у межах досліджень CS2/CS12

Адаптовано за J. Montes et al., 2019.

CP-200639

А.В. Шатілло, к. мед. н., Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, м. Харків

Антисенсові олігонуклеотиди — новітній підхід до лікування нейродегенеративних захворювань

На сьогоднішній пошук лікарських речовин для терапії нейродегенеративних захворювань (НДЗ) спрямований на субстанції, що здатні взаємодіяти з мішенями-протеїнами, як-от ензими, рецептори клітин тощо. Крім того, до будь-якого препарату існують вимоги щодо сили, вибіркової цієї взаємодії та біодоступності, тобто здатності досягти своєї мішені у достатній концентрації. Така комбінація вимог робить створення ефективного та безпечного лікарського засобу для пацієнтів із НДЗ надскладним завданням. Додатково воно ускладнюється існуванням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) — особливою щільною будовою міжклітинних контактів ендотеліальних клітин судин нервової системи, астроцитів та базальної мембрани. Результатом функціонування ГЕБ стає дуже вибіркоче потрапляння до центральної нервової системи (ЦНС) речовин, що містяться у крові.

НДЗ певною мірою становлять найбільший виклик для сучасної фармації. Також вважається, що значна частка НДЗ зумовлена тими чи іншими змінами або особливостями генетичного апарату клітин нервової системи, що донедавна серйозно ускладнювало прогноз та лікування захворювань цієї групи. Поява технології антисенс-олігонуклеотидів (АСО) та її перші практичні досягнення перегортають нову, повну сподівань, сторінку в лікуванні НДЗ.

Піонером технології АСО, що отримав схвалення Управління з санітарного нагляду за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) ще 1998 р., став фомівірсен (Вітравен) — препарат для терапії цитомегаловірусного ретиніту як ускладнення СНІД. Наступне схвалення лікарського засобу даної групи сталося майже через 15 років — це був міпомерсен (Кінамо), показаний для застосування в осіб із сімейною гіперхолестеринемією. Але і перший, і другий препарати не мали своєю мішенню ЦНС. Переможцем у багаторічних перегонах із розробки АСО-засобів для лікування захворювань ЦНС 2016 р. став нусінерсен (Спінраза), коли його затвердило FDA і роком пізніше — Агентство з лікарських засобів (EMA).

Механізм дії АСО

Що ж таке АСО, і завдяки яким клінічним характеристикам вони ефективні у лікуванні НДЗ? АСО — це штучно синтезована одноланцюгова послідовність нуклеотидів довжиною 15–50 нуклеїнових кислот, здатна комплементарно взаємодіяти

із мРНК відповідно до правил Ватсона — Кріка. Тобто мішенню цих сполук є етап синтезу обраних протеїнів, які відіграють ключову роль у патологічному процесі.

Також в основі технології АСО лежить відкриття здатності олігонуклеотидних послідовностей впливати на експресію генів, яке сталося 1978 р. Спершу було виявлено здатність до пригнічення експресії, пізніше — різноманітні ефекти, якими можна керувати шляхом змін визначених ділянок кодувальних послідовностей. Механізм дії АСО представлений на рисунку 1.

На перший погляд, для сучасних технологій хімічного синтезу завдання створення вищезгаданих сполук є відносно нескладним, але не все так просто. По-перше, досить скоро було з'ясовано, що природні (немодифіковані) олігонуклеотиди погано потрапляють до клітин та швидко руйнуються нуклеазами як внутрішньоклітинно, так і на всьому шляху з місця надходження до організму. По-друге, занадто короткі ланцюги АСО не можуть забезпечити достатню специфічність взаємодії з мішенню та бажаний вплив на експресію визначеного гену. Тобто керування ефектами АСО потребує деякої мінімальної кількості нуклеотидів та приєднання до олігонуклеотидного ланцюга додаткових хімічних структур. З іншого боку, обмеження щодо максимальної довжини ланцюга АСО є не менш суворим — занадто довгі ланцюги важко доставити до внутрішньоклітинного простору, а ще вони набувають здатності до імуногенності.

На даний час арсенал хімічних засобів щодо керування властивостями АСО є досить великим. До нього входять різноманітні хімічні структури (фосфотіолати, фосфородіамідат морфоліно олігомери, 2'-О-метоксиетил тощо та багато інших), а також місця, куди на олігонуклеотидному ланцюзі їх приєднують (група фосфорної кислоти, молекула цукру/рибози тощо). Таке розмаїття зумовлено тим, що всі ці варіанти мають свої недоліки, як-от токсичність, погана водорозчинність або афінність до мішені, та переваги.

Що ж представляє собою успішний АСО-засіб, яким є препарат нусінерсену Спінраза? Нусінерсен створений на основі олігонуклеотидного ланцюга модифікованого 2'-О-метоксиетил фосфотіолатом. Це одна з найпопулярніших модифікацій — вона має дещо меншу афінність порівняно з іншими вживаними модифікаціями, але позбавлена токсичності, імуногенності та має поліпшену стійкість до нуклеаз.

Ефективність застосування нусінерсену Перший успіх — спінальна м'язова атрофія

Спінальна м'язова атрофія (СМА) — моногенно зумовлене НДЗ з автосомно-рецесивним типом успадкування. Казуальним геном, який ушкоджується при цьому захворюванні, є SMN1. Втрата функції цього гена призводить до відсутності синтезу однойменного протеїну, що забезпечує виживання мотонейронів (Survival Motor Neuron). Насправді цей білок синтезується в усіх клітинах організму, але з невідомої причини його відсутність спричиняє прогресуючу загибель лише мотонейронів передніх рогів спинного мозку, у тяжких випадках — мозкового стовбура.

Цікаво, що мішенню нусінерсену не є SMN1. Його мішень — ген SMN2. Він майже не відрізняється від «головного» гена SMN1, за виключенням короткої послідовності нуклеотидів, що спричиняє синтез нестабільного протеїну. Цей протеїн позбавлений послідовності амінокислот, яка кодується 7-м екзоном гена. Згадана відмінність у послідовності гена впливає на процес сплайсингу — «збірки» шматочків пре-мРНК, синтезованих із відповідних екзонів ДНК. Нусінерсен пригнічує дію певних факторів сплайсингу, що приводить до включення потрібної амінокислотної ділянки, закованої у 7-му екзоні, до SMN протеїну, і він набуває необхідної стабільності.

Використання нусінерсену в клінічній практиці

Нусінерсен вводять інтратекально шляхом люмбальної пункції. Зрозуміло, що цей процес пов'язаний із певними незручностями, але все ж дозволяє розв'язати кілька важливих питань.

По-перше, вдається швидко досягти ефективної концентрації лікарського



А.В. Шатілло

засобу в органі-мішені, ЦНС. Необхідність такого «насичення» продиктована як особливістю фармакокінетики нусінерсену, так і намаганням отримати клінічний ефект у стислі строки, що критично важливе для тяжких форм СМА. Крім інтратекального введення, ця мета досягається зменшенням інтервалів між ін'єкціями на початку лікування до двох тижнів.

По-друге, після насичення ЦНС нусінерсеном інтратекальне введення набуває додаткового значення і переваг, адже наявність ГЕБ сприяє підтриманню терапевтичної концентрації протягом тривалого часу — частота введення препарату становить один раз на чотири місяці. Зважаючи на те, що лікування нусінерсеном має характер, так би мовити, замісної терапії, знижена частота вживання препарату є неабиякою перевагою.

По-третє, інтратекальне введення препарату дозволяє звести до мінімуму характерні для інших модифікованих АСО токсичні ефекти, такі як тромбоцитопенія, нефротоксичність та порушення згортання крові.

До того ж певною перевагою нусінерсену можна назвати фіксовану разову дозу препарату — 12 мг. Вона не залежить від ваги й віку хворого, що зменшує ймовірність помилок із розрахунком або введенням лікарського засобу.

Особливості лікування АСО у педіатричній популяції

Що на сьогодні відомо про ефективність АСО при НДЗ? Хоча найбільш досліджуваними НДЗ, на які витрачають багато коштів і зусиль, є хвороби дорослих, такі як спадковий домінуючий автосомний бічний аміотрофічний склероз та хорея Гентингтона, досвід використання нусінерсену в дитячій популяції все одно є дуже цінним, оскільки демонструє принципову можливість лікування НДЗ за допомогою АСО.

Особливістю оцінки ефективності лікарських засобів у дітей є необхідність використання специфічних функціональних, або інших, шкал, що враховують вік дитини. Зокрема, якщо мова йде про нервово-м'язові захворювання, слід визначити силу, витривалість та відповідність моторного розвитку віку. Досить популярною і широко вживаною із таких шкал є неврологічне обстеження немовлят за Хаммерсмітом (HINE).

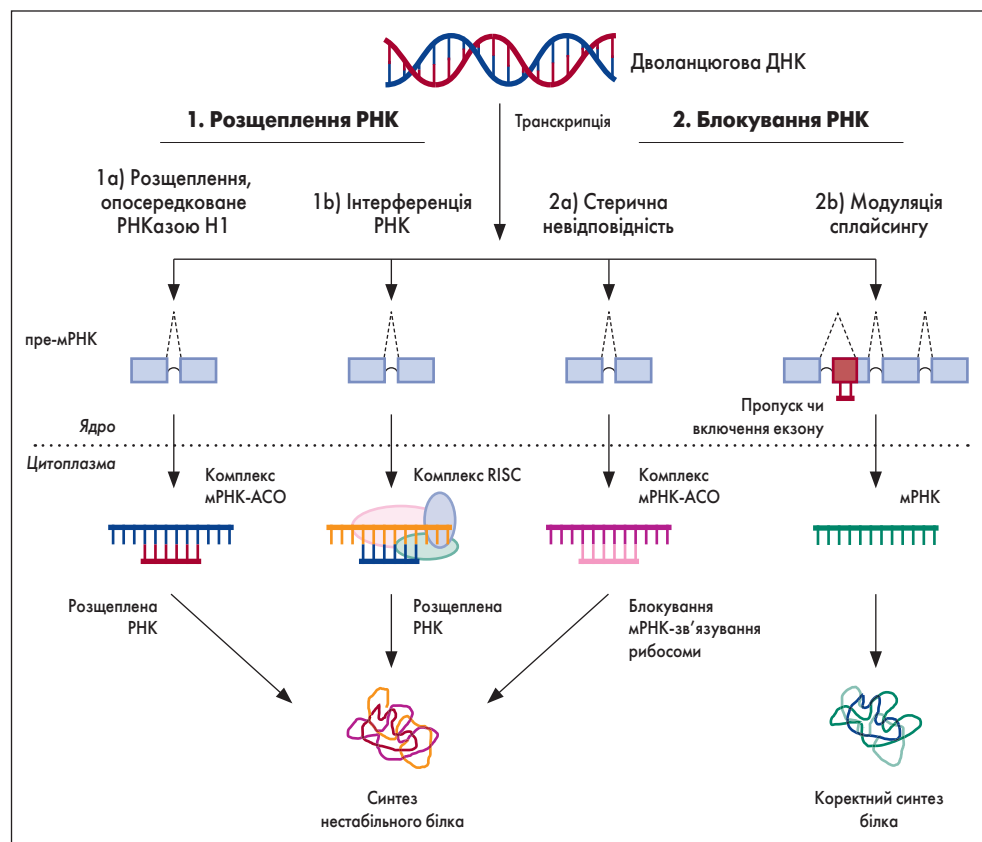


Рис. 1. Механізм дії АСО: розщеплення або блокування РНК

Примітка: Пре-мРНК — попередник матричної РНК, комплекс RISC — індукований РНК сайленсинг-комплекс.

Адаптовано за K. Dhuri et al., 2004.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

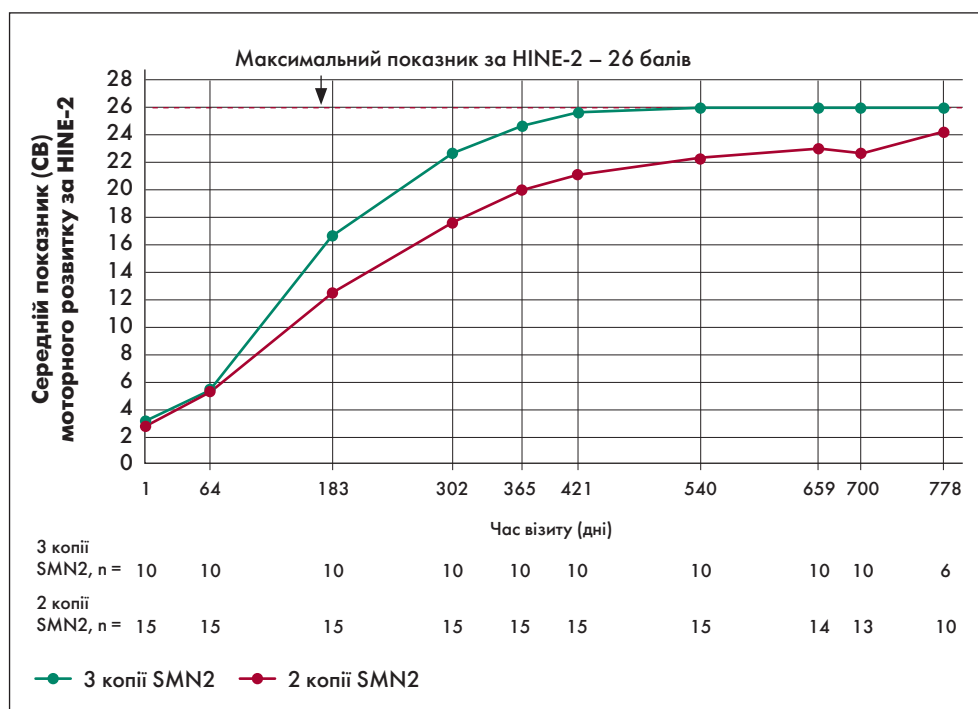


Рис. 2. Середні показники моторного розвитку немовлят із плином часу при застосуванні АСО відповідно до HINE-2 у межах дослідження NURTURE

Примітка: CB – стандартне відхилення. Включені часові точки при $n \geq 5$. Оцінку за шкалою HINE-2 в учасників дослідження NURTURE проводили до візиту на 778-й день.

Адаптовано за D.C. De Vivo et al., 2019.

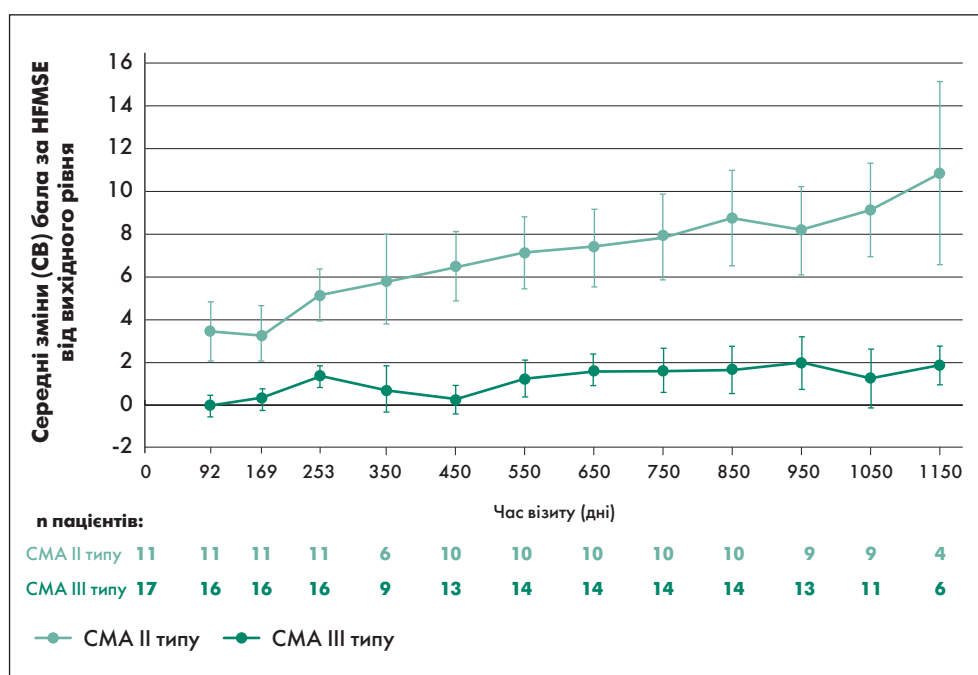


Рис. 3. Середні зміни бала за HFMSE у дітей від вихідного рівня при використанні АСО

Примітка: CB – стандартне відхилення. Через часовий розрив між дослідженнями CS2 і CS12 та проміжки між відвідуваннями зазначені дані не всіх дітей.

Адаптовано за B.T. Darras et al., 2019.

На рисунку 2 наведено траєкторію досягнення етапів рухового розвитку в немовлят із найтяжчим першим типом СМА при застосуванні АСО відповідно до показника 2-го розділу HINE (HINE-2). Дані двох зображених кривих були отримані у процесі дослідження NURTURE, що включало дітей віком до шести тижнів, які не мали симптомів захворювання. Показник 26 балів згідно з HINE-2 є максимальним, тобто нормою. На рисунку 2 можна бачити, що діти із 3-ма копіями SMN2 досягли цього показника, а з 2-ма – наблизилися дуже близько до нього, тобто до норми.

Крім сприятливої клінічної ефективності АСО, ці дані цікаві тим, що демонструють своєрідну кореляцію доза/ефект на рівні генетичного апарату хворого. Такий взаємозв'язок зазвичай є найкращим доказом дієвості лікарського засобу.

Слід зауважити, що згаданий вище неповноцінний ген SMN2 може бути наявний у генотипі людини в кількості від 0 до 4-6 копій. Близько 15% його транскриптів можуть перетворюватися на стабільний повноцінний протеїн. Тому вважається, що діти з гомозиготною мутацією SMN1 та 0 копій SMN2 нежиттєздатні, а ті, хто має багато, хворіють на легкий 3-й тип або взагалі безсимптомні. Зазвичай пацієнти із СМА I типу мають дві, менш поширений варіант – три копії SMN2.

Таким чином, представлені на рисунку 2 сприятливі показники, що виявлені у дітей із трьома копіями за допомогою HINE-2, є яскравим підтвердженням теоретичних уявлень про механізм дії АСО. Також для повного розуміння даних слід звернути увагу, що графік закінчується точкою 778 днів від початку лікування, що трохи більше ніж два роки. Це – вік загибелі хворих на СМА I типу в разі природного перебігу хвороби.

Подібну закономірність, але у клінічному вимірі, а також в осіб із вже наявними симптомами продемонстровано на рисунку 3. Наведені дані отримані у дослідженнях CS2 (відкрита фаза Ib/IIa) і CS12 (додаткова фаза) (NCT01703988 та NCT02052791; *ClinicalTrials.gov*). Ефект лікування було проаналізовано за показниками розширеної шкали оцінки рухової функції за Хаммерсмітом (HFMSE). Це адаптований для СМА і розширений варіант більш універсальної нервово-м'язової шкали, що розрахована для використання у дорослих та дітей, які мають виконувати складніші інструкції та досягти усіх етапів моторного розвитку відповідно до віку. Представлені на рисунку 3 дані цікаві тим, що демонструють достовірне покращення показників із плином часу при застосуванні АСО.

Також вплив нусінерсену проаналізовано у дітей із СМА III типу відповідно до модулю

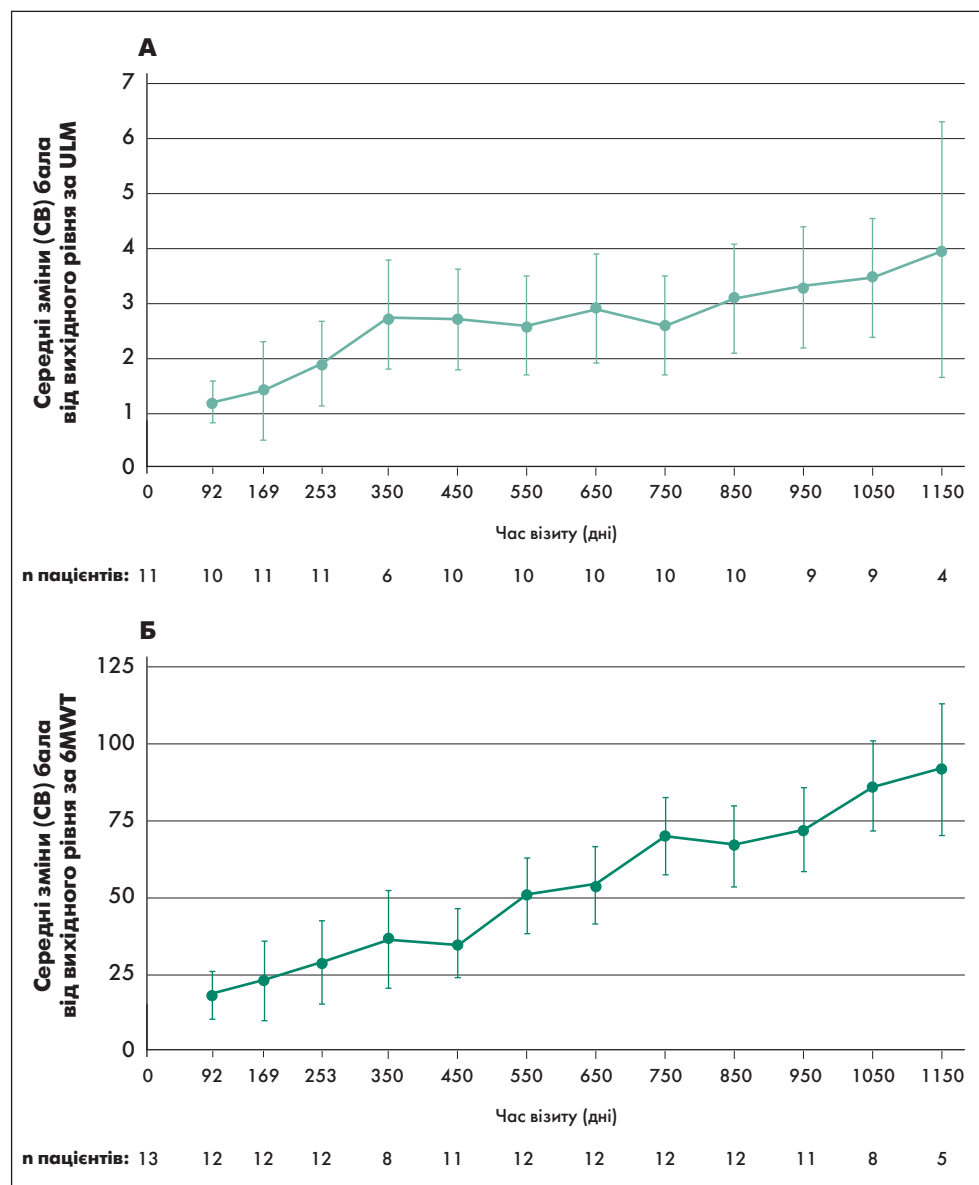


Рис. 4. Середні зміни балів від вихідного рівня за модулем ULM та тестом 6MWT

Примітка: CB – стандартне відхилення. ULM використовувався для оцінки у дітей, що не вміли ходити, 6MWT – у тих, що вміли ходити. Через часовий розрив між дослідженнями CS2 і CS12 та проміжки між відвідуваннями зазначені дані не всіх дітей.

Адаптовано за B.T. Darras et al., 2019.

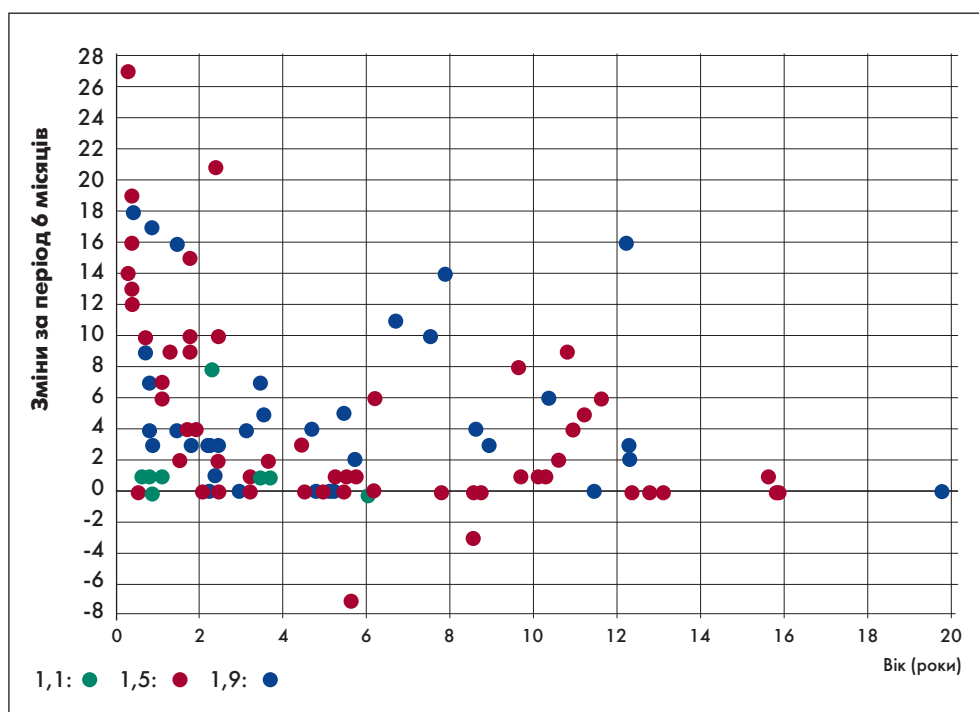


Рис. 5. Індивідуальні зміни показників відповідно до CHOP INTEND з огляду на тяжкість хвороби, вік та оцінку на вихідному рівні у пацієнтів при застосуванні нусінерсену

Адаптовано за M. Pape et al., 2018.

оцінки верхніх кінцівок (ULM) та тесту 6-хвилинної ходьби (6MWT). Із часом було показано поступове підвищення середнього бала за ULM. У дітей, що не вміли ходити, при візиті на 350-й день відзначався максимальний показник 18 балів, і досягнуте поліпшення зберіалося із плином часу (рис. 4).

На додаток, доступні дані дослідження, в якому вивчали ефективність нусінерсену щодо моторної функції в немовлят із СМА I типу, дітей та молодих людей (віком від трьох місяців до 19 років) при застосуванні впродовж шести місяців (рис. 5). Аналіз рухових функцій проводили за допомогою тесту дитячої лікарні Філадельфії для оцінки моторних функцій при нервово-м'язових захворюваннях (CHOP INTEND). Отримані результати

дозволяють припустити, що при лікуванні нусінерсеном можна досягти функціонального поліпшення у пацієнтів із СМА I типу.

Висновки

Якщо пригадати загальні патофізіологічні закономірності та патогенез СМА, при використанні АСО більш очікуваним є уповільнення або відсутність прогресування хвороби. Такі результати є дуже обнадійливими і дарують надію пацієнтам із легкими й помірними формами НДЗ повернутися до здорового повноцінного життя.

Список літератури знаходиться в редакції

CP-200906

Як обрати оптимальний антидепресант для пацієнта з коморбідною патологією?

У вересні 2020 року в Одесі пройшла міжнародна неврологічна конференція «XII Нейросимпозіум». Провідні фахівці розглянули різноманітні рідкісні клінічні випадки та надали рекомендації стосовно тактики ведення широкого спектра неврологічних патологій. Лікарі-практики отримали поради щодо того, як відрізнити депресію від астенії, якому антидепресанту віддати перевагу за одночасної наявності депресії та паркінсонізму або деменції. Доповідь, присвячену вибору антидепресивної терапії для пацієнта з коморбідністю, представила професорка кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), д. мед. н. Тетяна Миколаївна Слободін.

Т.М. Слободін зауважила, що на практиці лікарі-неврологи нерідко стикаються з різними патологіями, що супроводжуються супутніми тривожно-депресивними розладами. Тож перед остаточним прийняттям рішення стосовно того, який препарат із групи антидепресантів призначити, необхідно брати до уваги коморбідність пацієнта та обрати максимально безпечну тактику лікування.

Також було акцентовано увагу на тому, що у 80-90% пацієнтів із деменцією розвиваються нейропсихіатричні симптоми, пов'язані з розладом поведінки: апатія (76%), аберантна поведінка (64,5%), розлад харчової поведінки (63,7%), загальмованість (63%), агресивність (62,8%), порушення сну (53,8%), депресія (54,3%), тривога (50,2%), слабкість (49,5%), ажитація (29,5%), галюцинації (27,8%), ейфорія (16,6%) (Mirakhor A. et al., 2004). Апатія — найпоширеніший розлад, що зустрічається сумісно з усіма варіантами деменції. Вона може бути проявом залучення дорсолатеральної префронтальної кори, структур лімбічної системи або підкіркових гангліїв. Апатія характеризується трьома ключовими властивостями, як-то (Starkstein, 2007):

1. Зниження цілеспрямованої поведінки — ініціативи, енергійності, зусиль щодо здійснення повсякденної активності (зменшення намірів), при цьому є потреба заохочувати до неї оточуючих.
2. Порушення цілеспрямованої розумової діяльності: зменшення інтересу до нового (пов'язано з ангедонією), турботи про близьких.
3. Виникнення емоційних порушень, асоційованих із цілеспрямованою діяльністю: сплюснення емоційної відповіді, зниження емоційної реактивності як на позитивні, так і негативні події (байдужість).

На додачу, апатія може бути наслідком застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) із приводу депресії (Kim et al., 2019). Цей побічний ефект залежить від генетичних особливостей пацієнта, ступеня чутливості рецепторів до нейромедіаторів, характеристик синаптичної передачі тощо. Даний механізм полягає в тому, що СІЗЗС сприяють зростанню вмісту серотоніну, який активує 5-HT_{2C}- та 5-HT_{2A}-рецептори нейронів, що виділяють γ-аміномасляну кислоту (ГАМК). Як наслідок, збільшується гальмівний вплив на дофамін-/норадренергічні нейрони, які в нормі стимулюють мотивацію та ініціацію дії в корі головного мозку.

Таким чином, СІЗЗС призводять до розвитку симптому апатії (Stahl, 2011). У цьому разі уважний та індивідуалізований

підхід сприятиме запобіганню даному небажаному явищу або нівелюванню його проявів.

За рекомендацією професорки, оптимальною тактикою для пацієнта з апатією є активація його рухової діяльності протягом дня, максимальне залучення до побутових справ, аби штучно ініціювати активність і запобігти подальшому прогресуванню апатії та деменції.

Основні постулати щодо лікування пацієнтів такі:

- застосування мепантину та інгібіторів холінестерази дозволяє досягти позитивного ефекту через 2-6 тижнів;
- варто продовжувати терапію, оскільки захворювання має прогресивний характер;
- слід обмежити призначення седативних препаратів (опіатів, трициклічних антидепресантів, снодійних, протиепілептичних засобів);
- за наявності психотичної симптоматики (ажитація, галюцинації) варто призначити атипичні нейролептики (рисперидон, кветіапін, оланзапін, клозапін);
- потрібно акцентувати увагу на корекції інших порушень (гіперглікемія, розлади сечовипускання, запальні процеси);
- слід віддавати перевагу СІЗЗС у разі поєднання апатії та депресії.

Тразодон є варіантом вибору в ситуаціях, з якими найчастіше стикається лікар. Це приймання антиагрегантів, антикоагулянтів (зокрема варфарину), підвищений ризик кровотечі, виразне порушення сну, вік ≥65 років. Унікальний механізм дії тразодону (в дозуванні 25-150 мг) зумовлений блокадою 5-HT_{2C}- та 5-HT_{2A}-рецепторів, що дозволяє нівелювати побічний ефект багатьох СІЗЗС: апатію, сексуальну дисфункцію, підвищення ваги, посилення тривоги на початку приймання препарату тощо.

Як відомо, тразодон доступний для використання у вигляді препарату Триттіко (ТОВ «Ділео Фарма»). Детальніший аналіз впливу лікарського засобу на серотонінову систему надано в таблиці.

Сучасні дані свідчать на користь таких специфічних переваг Триттіко:

1. **Вплив на порушення сну і ризик суїциду.** Детально вивчено вплив тразодону на об'єктивні й суб'єктивні показники якості сну та пробудження у пацієнтів із депресією та інсомнією порівняно з нормальними показниками. Встановлено, що Триттіко в дозі 100 мг приводить до нормалізації профілю сну в осіб із депресією. Аналіз полісомнографії свідчить, що препарат сприяє подовженню повільної фази сну, зменшенню періоду неспання під час сну та пробудження у ранній час.

Загалом коморбідність депресії та інсомнії зустрічається у 90% випадків; зазначений факт підтверджує важливість застосування речовини, яка може одночасно впливати на обидва патологічні компоненти, адже інсомнія є фактором ризику суїциду при депресії (Sulotu-Zylarz et al., 2001).

2. **Вплив на розлади поведінки у літніх пацієнтів із деменцією.** Додатковою перевагою Триттіко є доведена ефективність препарату при розладах поведінки у пацієнтів із деменцією, що прирівнюється до впливу антипсихотиків потужної дії. Було підтверджено безпеку та переносимість Триттіко навіть у хворих похилого віку. Саме тому Триттіко введений у протоколи лікування пацієнтів із деменцією (Bossini et al., 2015; Henry et al., 2011).

3. **Вплив на психотичну симптоматику без посилення моторних проявів нейродегенеративних захворювань.** Відомо, що у пацієнтів із деменцією з тильцями Леві або хворобою Паркінсона спостерігається дисбаланс регуляції серотонінової та дофамінової систем, унаслідок чого провокується гіперактивність лімбічних структур та мають місце клінічні прояви психозів. Завдяки наявному



Т.М. Слободін

механізму дії тразодон не посилює моторних проявів нейродегенеративного розладу, натомість нівелює психотичну симптоматику, що виводить його на інший рівень ефективності та безпечнішої допомоги без ризику виникнення «ятрогенії» (Schneider, 2018).

Препарат Триттіко успішно застосовується протягом багатьох років та дозволяє робити правильний вибір у багатьох клінічних випадках. Пріоритетними в них є безпека, допустима взаємодія між ліками та необхідність уникнення побічних проявів СІЗЗС.

Підготувала **Маргарита Марчук**



ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРОФЕСІЙНОГО ТА ОСОБИСТОГО ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ, ТРИВОГОЮ ТА БЕЗСОННЯМ²

- Швидке усунення ключових симптомів депресії^{3,4,9}
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію²
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті^{2,8}
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й ажитацію^{5,6}
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок^{2,7}

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.
Триттіко є похідним тразолопіну. Є ефективним для лікування депресивних станів, у тому числі депресії, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відзначається швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, полегшує психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Інші можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Виробник лікарського засобу: Агенція Німко Ріунте Ангеліні Франческо — АКРАФ — С.р.л., Віа Бенвіто Дел Пьянко, 22 — 30100 Анкона (АН), Італія. Р/н МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

1. Stahl, University of California, San Diego, Debiol Ann Montisette Neuroscience Education Institute. «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-ES04010», Article in CNS spectrum - December 2014.
2. A. Papadimitrakaki et al. «Clinical guidelines for the use of trazodone in major depressive disorder and comorbid conditions: pharmacology and clinical practice» // Psychiatr 2019; 54(6): 157-160.
3. Stahl SM, Corbi RA, Corbi RA, Corbi RA et al. Extended-release trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Psychiatry (Farm) — 2009 — 4 — 20-33.
4. Depression Management Guidelines, NHS, Version 6, August 2017.
5. Bialik K, Downing R, Schwab C, Nazari M. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895.
6. Sulotu-Zylarz G.M., Abu-Saleh M.H., Andrew P et al. Neurophysiology — 2001. — V. 44. — P. 129-140.
7. Galski F., Potkowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions // Pol. Merk. Lekarski. 2010; 29(12): 66-9.
8. Delechia. Trazodone—its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropharmacological Hung. 2010; Dec; 12(6): 47-62.
9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко.

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

dileo-farma.com.ua

Поверни
ВІЛЬНИЙ РУХ у ЖИТТЯ



ПРАМІПЕКС ПРАМІПЕКС® XR ПРАМІПЕКСОЛ

- Доведена ефективність на ранніх і пізніх стадіях хвороби Паркінсона¹
- Праміпекс® XR - зручний в застосуванні, 1 раз на добу²
- Праміпекс® XR - вироблено в Європі (Нормон, Іспанія)²

ША-ПРАМ-11-12202-020

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПРАМІПЕКС® XR
Діюча речовина, гідрохлорид, 1 таблетка пролонгованої дії містить 0,75 мг праміпексолу гідрохлориду моногідрату, що еквівалентно праміпексолу 0,52 мг або 1,5 мг праміпексолу гідрохлориду моногідрату, що еквівалентно праміпексолу 1,05 мг;
Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Дофамінергічні засоби. Агоністи дофаміну. Код АТХ N04BD05. Фармакологічні властивості. Праміпексол є агоністом дофаміну, що з високою селективністю і специфічністю зв'язується з підтипом дофамінових рецепторів D₂, серед них він має переважну перевагу з рецепторами D₃, а також повну притаманну їм активність. Праміпексол покращує порушення моторної функції, властиві хворобі Паркінсона, шляхом стимуляції дофамінових рецепторів у субстраті тіла. У ході досліджень, проведених за участю здорових добровольців, спостерігалося дозоваліне зменшення рівня пролактину. Показання. Лікування симптомів (догальної) хвороби Паркінсона, як монотерапія (без леводопи), так і в комбінації з леводопой, протягом періоду заворочення. Також для лікування пізніх стадій, коли ефект леводопи послаблюється або стає нестійким, а також спостерігається коливання терапевтичного ефекту (феномен «виснаження-включення»). Протипаркінсонічний. Препарат є суттєвим до компонентів препарату. Побічні реакції. Близько половини пацієнтів, порушення сну, запоровість, відчуття втоми, нудота, головний біль, порушення контролю над сечовипусканням та компульсивна поведінка, сонливість, запаморочення, дискінезія, головний біль, порушення зору, включення дилатова, нечіткість зору / порушення гостроти зору, артеріальна гіпотензія, нудота, запор, блювання, підвищена втомлюваність, периферичні набряки, зменшення маси тіла, включення зменшення апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. В.П. МОЗ України: NUA/15481/01/01 UUA/15481/01/02. Наказ МОЗ України від 04.10.2016 № 1037. Виробник: Laboratorios Normon, S.A. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для роз'яснення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
1. Skowe RL, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2). 2. Інструкція для медичного застосування Праміпекс XR, РП, МОЗ України NUA/15481/01/01, NUA/15481/01/02; Наказ МОЗ України № 2283 від 14.11.2019

acino
Швейцарські стандарти якості

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

Хвороба Паркінсона та нейрокогнітивні порушення: чи є світло у темряві?

У межах онлайн-конференції «Нові моделі й технології надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги», що відбулася 7-9 жовтня 2020 року, було реалізовано обмін досвідом лікарів-практиків та висвітлено сучасні підходи до корекції патології центральної нервової системи. Представляємо до вашої уваги огляд доповідей, присвячених ключовим питанням зі сфери екстрапірамідних порушень і деменції.

Складний пацієнт із хворобою Паркінсона: переваги пролонгованої форми праміпексолу



Керівниця відділу екстрапірамідних захворювань ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), д. мед. н., професорка Ірина Миколаївна Карабань присвятила доповідь хворобі Паркінсона (ХП), що є багатогранною за рахунок декількох напрямів патологічної маніфестації. ХП може характеризуватися моторними проявами (брадікінезією, тремором спокою, ригідністю), немоторними симптомами, як-от нейропсихіатричні,

розлади сну, порушення вегетативної автономної системи, травного тракту й сенсорної функції, а також синдром хронічної втоми, порушення ходи та рівноваги (Chaudhuri et al., 2006). Серед коморбідних станів зустрічаються артеріальна гіпертензія, остеопороз, деменція, цереброваскулярні патології, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, синдром надлишкового бактеріального росту в тонкому кишечнику тощо.

Будь-який пацієнт із цим нейродегенеративним захворюванням складний, оскільки потребує уваги до кожного патологічного прояву ХП. Додатково прогнозується зростання кількості осіб із ХП, адже, як у період боротьби з іспанським грипом, коронавірусна хвороба є фактором виснаження нейротрансмітерних систем у головному мозку, зокрема дофамінової системи. Саме тому обізнаність щодо можливих терапевтичних стратегій є актуальною як ніколи.

Симптоматична корекція моторних проявів досягається шляхом призначення (Rascol et al., 2008):

- препаратів леводопи у комбінації з інгібіторами декарбоксилази (карбідопа, бензеразид), катехол-О-метилтрансферази (ентакапон, толкапон);
- агоністів дофамінових рецепторів (АДР): неерголінових (праміпексол, ропінерол, ротиготин, апоморфін);
- інгібіторів моноаміноксидази типу В (іМАО-В): селегілін, разагілін;
- недофамінергічних препаратів: бензексол, тригексифенідил, агоністи глутамату (амантадин).

Доповідка проаналізувала роль дофамінових агоністів у лікуванні хворих на ХП. Сучасною концепцією ведення пацієнта з ХП є орієнтація на якість життя та ступінь прогресування інвалідизації. В зазначеному аспекті праміпексол розглядається як лікарський засіб, що має нейропротекторні властивості. Наприклад, на приматах *in vivo* було показано, що праміпексол частково запобігає ураженню нейронів чорної субстанції в моделі індукування нейротоксичності нейротоксином MPTP (1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин) (Ivanani et al., 2006). Отримані дані доповнюють відому властивість праміпексолу зменшувати токсичну дію речовин, що впливають на підкіркові структури.

У межах подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження за участю 82 хворих порівнювали показники дегенерації дофамінових нейронів за допомогою візуалізації транспортера дофаміну після початкової терапії праміпексолом або леводопой на ранніх стадіях ХП. У пацієнтів, які від початку лікувалися праміпексолом, було продемонстроване менше поглинання маркера дегенерації дофамінових нейронів порівняно з тими, хто від початку отримувал леводопу протягом 46 місяців (Parkinson Study Group Investigators, 2002).

Неерготамінові АДР є препаратами першої лінії терапії ХП із раннім початком, оскільки їхнє застосування (Yamamoto et al., 2008; Bagone et al., 2009):

- поліпшує контроль моторних симптомів на декілька років;
- характеризується низьким ризиком виникнення моторних ускладнень;
- відтерміновує застосування леводопи та пов'язаних із нею моторних ускладнень;
- зменшує депресивну симптоматику;
- потенційно модифікує клінічну прогресію ХП;
- є безпечним і добре переноситься.

Відомо, що стартове лікування праміпексолом порівняно з леводопой запобігає формуванню дискінезій, феномена виснаження дози (wearing-off) — поступовому зменшенню ефективності препарату внаслідок збільшення тривалості застосування.

АДР мають низку суттєвих переваг: стимулюють дофамінові рецептори, не потребують метаболічної конверсії до дофаміну,

повністю незалежні від різних метаболічних шляхів, не залучають до взаємодії катехол-О-метилтрансферазу, моноаміноксидазу. Їхній ефект не залежить від пресинаптичного зберігання в дофамінергічних терміналах. Також ці препарати мають тривалий період напіврозпаду, тож довше стимулюють дофамінові рецептори. На додачу, для них характерний специфічний для дофамінових рецепторів субтип (D₂/D₃), який рідше викликає дискінезії порівняно з D₁-рецепторною активністю (Poewe, 2012).

Комбіноване використання АДР та леводопи дозволяє зменшити дозу останньої, виразність моторних флуктуацій, поліпшити та подовжити період «увімкнення» (Lemke, 2008; Bagone et al., 2009). Крім того, АДР є допоміжними засобами при корекції леводопи-асоційованих ускладнень на різних етапах терапії (Obeso et al., 2000):

- проміжний період: подовження тривалості моторної відповіді на приймання разової та добової дози, зниження виразності дискінезій;
- віддалений період: подовження тривалості моторної відповіді, зниження виразності дискінезій у періоді «увімкнення».

На жаль, 70% пацієнтів не дотримуються призначеного режиму лікування, внаслідок чого зменшується його ефективність, погіршується симптоматика, формуються пульсуючий ритм дофамінергічної стимуляції та передумови розвитку моторних ускладнень у пацієнтів. Оптимальним та перспективним для підвищення прихильності хворих та потенційної ефективності терапії вважається призначення протипаркінсонічного препарату один раз на добу. Варіантом вибору, за словами доповідачки, може бути застосування праміпексолу XR.

У межах рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження O. Rascol et al. (2009) детально вивчали ефективність, безпеку та переносимість одномоментного переведення пацієнтів із праміпексолу швидкого вивільнення (IR) на праміпексол пролонгованої дії (XR). Встановлено, що більшість (85%) хворих можуть перейти із праміпексолу IR на праміпексол XR в однаковій добовій дозі без необхідності адаптації (співвідношення 1:1 мг).

Етапи титрування праміпексолу, згідно із затвердженими настановами, представлені в таблиці 1.

Ефективність праміпексолу XR було ретельно вивчено у низці досліджень:

1. Застосування праміпексолу XR на ранніх стадіях ХП. У межах 33-тижневого багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого дослідження у 523 пацієнтів із ранньою стадією ХП, які раніше не отримували леводопу або АДР, порівнювали ефективність праміпексолу XR, IR та плацебо. Вже на 4-му тижні лікування пролонгованою формою праміпексолу достовірно зменшилися прояви моторних симптомів та покращилися показники щоденної активності (Hauser et al., 2009).

2. Застосування праміпексолу XR на пізніх стадіях ХП. Порівняння ефективності праміпексолу XR, IR та плацебо також виконували у дослідженні за участю 507 пацієнтів із пізньою стадією ХП та флуктуаціями, які приймали леводопу. На тлі приймання праміпексолу XR на 4-му тижні достовірно зменшилися прояви моторних симптомів та поліпшилися показники щоденної активності (Scharif et al., 2011).

3. Порівняння праміпексолу пролонгованої дії та швидкого вивільнення. Суб'єктивна оцінка впливу праміпексолу XR та IR, надана пацієнтами, свідчить про переваги праміпексолу XR (Hauser et al., 2009). Даний результат може бути зумовлений зручністю застосування таблетованої форми препарату один раз на добу, що звільняє хворого від постійного відстеження часових інтервалів.

Табл. 1. Поетапне титрування дози праміпексолу

Етапи титрування кожні 5-7 днів	Загальна добова доза, мг
1	0,375
2	0,75
3	1,5
4	2,25
5	3,0

Примітка: За потреби титрувати до максимальної терапевтичної дози 4,5 мг/добу.

Окрім того, перевагою праміпексолу XR є забезпечення безперервного постачання дофаміну протягом доби після приймання одноразової дози. Це радикально відрізняє праміпексол пролонгованої дії від препарату негайного вивільнення, який потребує застосування тричі на добу і тим самим створює три нефізіологічні піки концентрації дофаміну (Antonioni et al., 2011).

4. Застосування праміпексолу XR при треморі на ранніх та пізніх стадіях ХП. У межах 12-тижневого багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження вивчали клінічну ефективність праміпексолу у 84 пацієнтів із ХП (рання/пізня стадія) та резистентним тремором. Було достовірно встановлено сприятливий вплив праміпексолу на тремор при ХП (Pogarell et al., 2002).

5. Застосування праміпексолу XR при депресії на тлі ХП. Депресивні симптоми виявляються приблизно у 50% пацієнтів із ХП. Вони є одним з основних факторів, що погіршують якість життя пацієнтів та можуть бути причиною суб'єктивної неефективності протипаркінсонічних засобів. У низці досліджень показано позитивний вплив праміпексолу на прояви депресії (Левін, 2008).

Додавання праміпексолу до леводопи суттєво знижує частоту депресії та ангедонії в осіб із ХП (Lemke et al., 2014). Праміпексол зменшує середню виразність депресивної симптоматики у хворих на ХП на рівні антидепресанту сертраліну (Barone et al., 2012).

Підсумовуючи, І.М. Карабань зазначила, що праміпексол пролонгованої форми є варіантом вибору для лікування ХП на ранніх стадіях, для корекції моторних порушень у вигляді екстрапірамідного тремору, леводопи-асоційованих пізніх дискінезій та депресії. Одноразове приймання препарату суттєво підвищує комплаєнс, що зумовлює значно більші шанси на ефективну допомогу пацієнту.

Нейрокогнітивні порушення: від механізмів розвитку до клінічної практики



Завідувач кафедри клінічної неврології, психіатрії та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, д. мед. н., професор, заслужений діяч науки й техніки України **Тамара Сергіївна Міщенко** розглянула проблему деменції, на яку нині страждають 47,5 млн осіб у світі. Додатково щорічно реєструється 7,7 млн нових випадків, тому до 2030 р. поширеність деменції, за прогнозами, становитиме 75,6 млн,

із них 70% у країнах з низьким та середнім рівнем доходів. На жаль, деменція є причиною 11,2% років, що проживіть з обмеженою функціональною спроможністю. Цей показник перевищує такі для інсульту (9,5%), захворювань опорно-рухового апарату (8,9%), серцево-судинних захворювань (5%) і раку (2,4%) (Ferri et al., 2005; Wimo et al., 2007).

Патогенетична модель деменції залежить від етіологічного фактора (на відміну від судинної деменції), зокрема при хворобі Альцгеймера (ХА):

1. На початкових етапах виявляється зменшення числа Н-холінорецепторів, кількості ацетилхоліну та нейротрофічних факторів.
2. На більш пізніх стадіях має місце апоптоз холінергічних нейронів, активізується псевдохолінерстераза (Ferstl et al., 2012).
3. У кінцевому підсумку – «аномальний» аполіпопротеїн Е не виводить β-амілоїд, у речовині головного мозку (особливо лімбічній системі) накопичуються амілоїдні бляшки, що спричиняють перевантаження та загибель нейрона (Stahl, 2005).

Утім деменція є кінцевим наслідком цілого спектра патогенетичних механізмів, що здатні до комбінації та взаємного доповнення.

Діагностика нейрокогнітивних порушень включає клінічні, інструментальні, нейровізуалізаційні (визначення регіонального метаболізму глюкози мозку, позитронна емісійна томографія з ¹⁸F-фтордезоксиглюкозою), а також психодіагностичні дослідження. До останніх відносять: коротку шкалу оцінки психічного статусу (MMSE), монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA-тест), тест малювання годинника, тест для визначення деменції Mini-Cog тощо.

На думку Т.С. Міщенко, кожен лікар, який працює із хворим на деменцію, має керуватися основними постулатами терапії. Це усунення «зворотних» когнітивних розладів (корекція метаболічних порушень, терапія депресії), корекція факторів ризику ішемічних подій (артеріальної гіпертензії, кардіальної патології, гіперліпідемії, гіперкоагуляції), вплив на нейротрансмітерну функцію (дофамін-, ацетилхолін- та глутаматергічну), застосування нейропротекторів (антиоксиданти, нейротрофічні фактори).

Розподіл фармакологічних засобів (табл. 2) для лікування нейрокогнітивних порушень залежить від клінічної репрезентації (FDA, 2018):

- лікування малих нейрокогнітивних порушень: засоби метаболічної (пірацетам, актовегін, церебролізін, L-карнітин), вазоактивної дії (цинаризин, вінпоцетин, вінкамін, пентоксифлін, екстракт гіньки білоба);
- терапія великих нейрокогнітивних порушень (деменція) передбачає призначення засобів нейромедіаторної дії, як-от інгібітори ацетилхолінстерази (донепезил, ривастигмін,

Табл. 2. Базові препарати для лікування хвороби Альцгеймера			
Назва	Показання	Механізм дії	Найпоширеніші клінічні ефекти
Мемантин	Помірної тяжкості та тяжка ХА	Антагоніст NMDA-рецепторів	Запаморочення, головний біль, закреп, сплутаність свідомості
Донепезил + мемантин	Помірної тяжкості та тяжка ХА	iXE + антагоніст NMDA-рецепторів	Нудота, блювання, діарея, запаморочення, головний біль, закреп, сплутаність свідомості
Донепезил	Легка, помірної тяжкості та тяжка ХА	iAXE	Нудота, блювання, діарея
Ривастигмін	Легка, помірної тяжкості та ХА	iAXE	Нудота, блювання, діарея, підвищення ваги, втрата апетиту, м'язова слабкість
Галантамін	Легка та помірної тяжкості ХА	iAXE	Нудота, блювання, діарея, втрата апетиту та маси тіла

Табл. 3. Базові препарати для лікування деменції	
Клінічна ситуація	Препарат вибору
Тяжкі форми деменції альцгеймерівського типу	Мемантин
Помірні форми деменції альцгеймерівського типу за непереносимості iAXE або протипоказань до застосування	Мемантин
Поведінкові порушення за деменції альцгеймерівського типу, зокрема агресія/ажитація	Мемантин
Легка та помірна форма ХА	iAXE

галантамін), антагоністи рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) (мемантин); дофамінергічні й норадренергічні препарати (пірибедил, ніцерголін), холіну альфосцерат, цитиколін.

Можливими небажаними явищами при застосуванні інгібіторів ацетилхолінстерази (iAXE) є: ризик шлунково-кишкової кровотечі, особливо у пацієнтів з виразковою хворобою або у тих, хто приймає протизапальні препарати; брадикардія чи блокада серця у хворих з/без серцевої недостатності; загострення астми або іншого захворювання легень; обструкція відтоку сечі. Саме тому, відповідно до Уніфікованого протоколу медичної допомоги при деменції МОЗ України 2016 р., перевага надається препаратам на основі діючої речовини мемантину (табл. 3).

У 2003 р. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) схвалило використання мемантину для корекції когнітивних розладів, адже було достовірно доведено, що мемантин сприяє збільшенню повсякденної активності (Winblad et al., 1999).

Для лікування деменції альцгеймерівського типу від легкої до тяжкої стадії мемантин потрібно приймати один раз на добу щодня в однаковий час: у 1-й, 2-й, 3-й та 4-й тиждень – у дозі 5, 10, 15 і 20 мг відповідно. Слід зазначити, що для досягнення терапевтичного ефекту тривалість застосування мемантину має бути пролонгована в індивідуалізованому форматі.

Доповідкачка закликала лікарів до поширення парадигми додаткових засобів підвищення когнітивного резерву за рахунок: когнітивних тренінгів, розвитку соціальних зв'язків, зниження рівня депресії, виконання розумових і фізичних вправ, тренування утримання балансу і запобігання падінню, арома-, музико-, арт-терапії, масажних технік, психотерапії (Lvingston et al., 2017).

Сучасна концепція «антивікової стратегії» підтримки когнітивного здоров'я передбачає доцільність використання декількох ключових рекомендацій:

- підтримання фізичної та соціальної активності;
- підтримання інтелектуального функціонування;
- лікування та профілактика серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань;
- контроль факторів ризику;
- дотримання режиму сну і корекція його порушень;
- контроль психотичних порушень, пов'язаних із деменцією;
- зниження рівня шуму.

Насамкінець професор підкреслила, що психосоціальні фактори, а саме високий рівень освіти і соціально-економічний статус, висока складність роботи, насичена соціальна активність та діяльність, яка стимулює мислення, є основою довготривалого якісного функціонування головного мозку (Winblad et al., 2016).

Підготувала **Маргарита Марчук**

UA-PRAM-PUB-122020-021



НЕ ДОЗВОЛЯЙ спогадам зникати

МЕМОКС

МЕМАНТИН

- Рекомендований для лікування деменції альцгеймерівського типу ¹
- Доведена біоеквівалентність оригінальному мемантину ²
- Вироблено в Європі (Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія) ³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕМОКС. Діюча речовина. Мемантин. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при деменції. Фармакологічні властивості. Мемантин являє собою потенціалізуючий, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів. Показання. Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції. Гіперчутливість, сонливість, запаморочення, артеріальна гіпертензія, задишка, запор, головний біль тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02. Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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

acino
Швейцарські стандарти якості

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

Поверни
ВІЛЬНИЙ РУХ у ЖИТТЯ



АЗАГІЛІН®
РАЗАГІЛІН

■ Препарат вибору для початкової терапії хвороби Паркінсона¹

■ Підсилює дію леводопи в комбінованій терапії²

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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Азагілін® (Azagilin). Склад: діюча речовина: азагілін; 1 таблетка містить 1,44 мг азагіліну тартрату, який відповідає 1 мг азагіліну, допоміжні речовини: тропіколон дигідрат, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота лимонна безводна, тальк, кислота стеаринова, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмалевий, Лактоза форму, Крохмаль картопляний білий або майже білого кольору. Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні препарати. Інгібітори моноаміноксидази типу В. Код АТХ N04B D02. Фармакологічні властивості. Азагілін є потужним і необоротним селективним інгібітором моноаміноксидази В (МАОВ), що може спричинити підвищення позаклітинного рівня дофаміну в мозку. Показання. Монотерапія при ідіопатичному паркінсонізмі або як ад'ювантна терапія (за застосуванням леводопи) з коливаннями кінцевої дози. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Супутня терапія іншими інгібіторами МАО (у тому числі лікарськими засобами та рослинними зборами, наприклад женьшенем, що містять зворотній протидієльний) або леводопи (перерва між вживанням азагіліну та початком терапії цими препаратами повинна становити не менше 14 днів). Тяжка печінкова недостатність. Побічні реакції. Грип, кардіальна шкіра, лейкопенія, алергія, депресія, галюцинації, головний біль, кон'юнктивіт, запаморочення, стенокардія, риніт, метеоризм, дерматити, біль у нирках та м'язах, біль у шлунку, артралгія, потяги до сечовипускання, гарячка, стомленість, зниження апетиту, патологічне оксидування, дискінезія, дистонія, синдром зат'яглого каналу, порушення мозкового кровообігу, риніт, ортостатична гіпотензія, біль у животі, запор, нудота та блювання, сухість у роті, біль у шлунку, зниження маси тіла, випадові падає. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ГАЛЕНІКУМ ХЕЛС, С.Л./GALENICUM HEALTH, S.L. Р.Л. МОЗ України: №UA/17013/01/01. Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early PD: the TEMPO study. Arch Neurol. 2004;59: 1937-43. 2. Адаптовано: Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with PD and motor fluctuations (LARGO). Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily study: a randomized, double blind, parallel-group trial. Lancet. 2005; 365:547-54. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Азагілін. Р.Л. МОЗ України: № UA/17013/01/01; Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032

acino

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

Швейцарські стандарти якості

Чіткі відповіді на відкриті запитання щодо терапії хвороби Паркінсона

До IV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Advances in Neurology – Досягнення в неврології», що відбулася 15-17 жовтня 2020 року в онлайн-режимі, долучилося понад 1500 учасників. Заходу були традиційно притаманні масштабність та цінність освітнього процесу для розширення знань спеціалістів у сфері неврології. У межах конференції звучали цікаві доповіді, присвячені проблемним питанням терапії хвороби Паркінсона (ХП). 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 Райхман (Heinz Reichmann) поділився власним досвідом у боротьбі з цією патологією.

Як правильно комбінувати ліки
для ефективної корекції моторних проявів?

Ще 1817 р. Джеймс Паркінсон присвятив ХП «Есе про тремтливий параліч». У 1850-х рр. терапія ХП передбачала призначення беладони, на початку 1950-х стартувала ера антихолергічних засобів, леводопи, амантадину, селегіліну, інгібіторів катехол-О-метилтрансферази (іКОМТ), агоністів дофаміну. Із 2000 р. стали застосовувати глибинну мозкову стимуляцію, трансплантацію стовбурових клітин та моноклональні антитіла до α -синуклеїну.

Загальною парадигмою лікувальної тактики при роботі з пацієнтом із ХП є раннє використання індивідуалізованого терапевтичного підходу з метою поліпшення якості життя та забезпечення нейропротекції для тих дофамінергічних нейронів, що залишилися функціонально спроможними. Декілька опцій ініціальної терапії професор представив як рекомендовані залежно від клінічного профілю хворого:

1. Легкі моторні порушення за відсутності ураження когнітивних функцій передбачають призначення агоністів дофамінових рецепторів (АДР) або інгібіторів моноаміноксидази типу Б (МАО-Б).

2. Помірні або виразні моторні порушення за відсутності когнітивного ураження передбачають призначення АДР.

3. Помірні або виразні моторні порушення у пацієнтів віком ≥ 70 -75 років або зі значною коморбідністю, зокрема ураженням когнітивних функцій, передбачають призначення леводопи.

На думку Х. Райхмана, леводопа досі лишається золотим стандартом лікування ХП, що достовірно збільшує тривалість життя пацієнтів. Як відомо, препарати леводопи дозволяють поліпшити рухову активність упродовж 40 тижнів, однак далі потребують регулярного контролю та титрування дози для досягнення оптимальної. Крім того, за результатами опитування 300 пацієнтів, 23% пацієнтів вважають дискінезію небажаним явищем внаслідок приймання леводопи, натомість періоди «вимкнення» спричиняють труднощі у 55%. Даний факт має спрямовувати терапевтичний пошук лікаря для мінімізації ризику періоду «вимкнення», що може бути досягнуто за рахунок інгібування МАО-Б на рівні астроцитів із метою гальмування деградації ендо- та екзогенного дофаміну.

У межах плацебо-контрольованих досліджень PRESTO та LARGO було вивчено вплив іМАО-Б азагіліну в дозах 0,5 та 1,0 мг порівняно з іКОМТ



Х. Райхман

ентакапоном по 200 мг. У плані скорочення періоду «вимкнення» на 6-му тижні лікування ефективнішим виявився азагілін, але на 18-му тижні вплив препаратів суттєво не відрізнявся. Додатково у випробуванні PRESTO спостерігався кращий ефект 1,0 мг азагіліну порівняно з 0,5 мг, що співпадає з найпоширенішою тактикою призначення азагіліну – 1,0 мг/добу вранці.

Виявлено, що підвищення ефективності протипаркінсонічної терапії та скорочення періоду «вимкнення» можна успішно досягти завдяки додаванню азагіліну до таких препаратів або їхніх комбінацій:

- леводопа + АДР + іКОМТ;
- леводопа + АДР;
- леводопа + іКОМТ;
- леводопа.

Достовірно встановлено, що азагілін зменшує період денної та нічної акінезії, поліпшує якість життя хворих та здатність до самообслуговування за шкалою денної активності (ADL), комунікабельність, знижує стигматизацію. В німецькому обсерваційному дослідженні додатково виявлено позитивний вплив азагіліну на повсякденну, соціальну активність, емоційний стан, когніцію та зниження фізичного дискомфорту.

Нейропротекторні властивості азагіліну вивчали у плацебо-контрольованому дослідженні TEMPO. За отриманими даними, раннє призначення іМАО-Б азагіліну в добовій дозі 1 або 2 мг протягом 12 місяців запобігало прогресуванню ХП за уніфікованою шкалою оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS).

Таблиця. Інтенсифікований підхід у терапії ХП

	Апоморфінова помпа	Дуодопова помпа	Глибинна стимуляція мозку
Вік	Немає обмеження за віком, обережно при галюцинаціях та психозах у пацієнтів ≥ 70 років	Немає обмеження за віком	Вік < 70 років
Психіатричний анамнез	Немає обмежень, втім моніторинг є бажаним	Немає обмежень	Відсутність психіатричних розладів в анамнезі
Когнітивний статус	Відсутні або легкі когнітивні порушення	Немає обмежень	Відсутність когнітивних порушень (MMSE > 24 балів)
Моніторинг стану пацієнта	Технічне обслуговування пристрою пацієнтом або доглядачем, регулярний огляд лікаря	Технічне обслуговування пристрою пацієнтом або доглядачем, регулярний огляд лікаря	Технічне обслуговування спеціалістом

Примітка: MMSE – коротка шкала оцінки психічного статусу.

Адаптовано за С. Ossig et al., 2013.

Натомість відстрочення лікування на шість місяців спричиняє збільшення балів за UPDRS без можливості повернення до оптимального функціонування. Результати довготривалого (6-річного) спостереження також свідчать на користь раннього застосування разагіліну, оскільки показано достовірну різницю в динаміці прогресування показників UPDRS між групами раннього та відстроченого лікування.

Подібний аналіз був проведений у межах дослідження ADAGIO, в якому пацієнти груп порівняння отримували:

- 1-ша група, 18 місяців – 1 мг/добу разагіліну;
- 2-га група, 9 місяців – плацебо і ще 9 місяців – 1 мг/добу разагіліну;
- 3-тя група, 18 місяців – 2 мг/добу разагіліну;
- 4-та група, 9 місяців – плацебо та ще 9 місяців – 2 мг/добу разагіліну.

Були отримані цікаві результати, які засвідчили, що застосування разагіліну в дозі 1 мг/добу дозволяло запобігти прогресуванню ХП у довготривалій перспективі (18 місяців) при порівнянні групи раннього та відстроченого початку терапії, що підтверджує нейропротекторні властивості препарату. Однак використання дози 2 мг/добу не привело до подібного ефекту, що потребує подальшого дослідження (Olanow et al., 2009).

Іншою проблемою для пацієнтів із ХП є виникнення дискінезій. Із метою їхньої корекції Х. Райхман рекомендував додатково до леводопи призначати препарати, що забезпечують зменшення коливання концентрації дофаміну в крові. У даному контексті пероральні АДР пролонгованого вивільнення, апоморфінова помпа, трансдермальний пластр, що містить АДР, є достатньо ефективними.

Загальновідомою проблемою для осіб із ХП є дотримання режиму лікування, тож використання пролонгованих форм препаратів може бути вдалим розв'язанням проблеми низького комплаєнсу. У 18-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем тяжкості перебігу ХП вивчали ефективність праміпексолу для приймання тричі на добу та праміпексолу з поступовим вивільненням діючої речовини — один раз на добу, починаючи зі стравоходу та закінчуючи товстим кишечником. За результатами, було чітко встановлено рівнозначну ефективність препаратів, однак прихильність при застосуванні один раз на добу виявилася суттєво вищою. На додаток, праміпексол пролонгованої дії характеризувався нижчою частотою виникнення таких побічних ефектів, як дискінезія, сонливість, нудота, запаморочення та блювання.

Слід також враховувати, що праміпексол має деякі значущі переваги:

- демонструє найбільшу афінність до дофамінових D₃-рецепторів мигдалини і прилеглого ядра, що зумовлює його позитивний вплив на рухову функцію та емоційний стан в аспекті зниження ризику депресії та ангедонії;
- належить до неерголінових АДР, тому не чинить токсичного впливу на клапанний апарат серця.

Довгострокове лікування пацієнтів із ХП закономірно спричиняє розвиток ускладнень, пов'язаних із моторним функціонуванням, дискінезією та психіатричними наслідками. Ускладнення, асоційовані з хворобою, включають моторні порушення, що пов'язані чи не пов'язані з дофамінергічною системою та дисфункцію автономної нервової системи. Саме тому на пізніх стадіях ХП професор рекомендує переходити до інтенсифікованого терапевтичного підходу (таблиця).

Доповідач зазначив, що ХП спричиняє полісимптомний комплекс, корекцію якого можна реалізувати шляхом використання комбінованих препаратів різної терапевтичної інтенсивності. У даному аспекті разагілін може бути важливим засобом для доповнення лікування.

* * *

Із запитаннями від аудиторії щодо особливостей застосування праміпексолу до професора Райхмана звернулася д. мед. н., професорка **Т.М. Слободін**.

В яких випадках праміпексол негайного вивільнення (IR) має переваги перед пролонгованим праміпексолом (XR)?

Існує декілька клінічних варіантів, при яких праміпексол негайного вивільнення може мати більшу

користь завдяки різкому підвищенню концентрації та швидшому ефекту:

- у разі наявності ранкової акінезії внаслідок необхідності досягнення швидкого покращення;
- при проявах депресії, що спричиняє ранкову гіпокінезію та відсутність мотивації до моторної активзації.

Додатково слід зазначити, що імовірним варіантом вибору є комбінація праміпексолу IR та XR. Так, наприклад, якщо у другій половині дня відмічається недостатній ефект праміпексолу XR, то при додаванні праміпексолу IR можливо досягти позитивного впливу на стан пацієнта із ХП.

Якими є режим дозування та час приймання праміпексолу XR?

Зазвичай оптимально застосовувати праміпексол XR вранці. Беручи до уваги власний досвід, можливо приймати препарат у дозі 2/4 таблетки вранці та 1/4 вдень. Однак поширенішим варіантом є використання праміпексолу XR зранку в повній дозі, що співпадає з офіційною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Якою є рекомендована доза праміпексолу XR у клінічному випадку депресії на тлі ХП?

Дане рішення є індивідуалізованим. Однак необхідно пам'ятати, що у більшості подібних випадків немає потреби призначати праміпексол XR у дозі більш як 1,5 мг.

Які варіанти фармакотерапії слід розглянути при лікуванні пацієнта з депресією на тлі ХП за неможливості призначення праміпексолу?

На даний час існують обмежені дані щодо оптимальної тактики у вказаній клінічній ситуації. Втім циталопрам, венлафаксин, нортриптилін та, особливо, есциталопрам демонструють ефективність та хорошу переносимість.

? Чи можна використовувати комбінацію праміпексолу та разагіліну з метою відстрочення призначення леводопи?

Комбінація праміпексолу та разагіліну є надзвичайно популярною у власній клінічній практиці за призначення терапії пацієнтам молодого віку. Спочатку слід приймати разагілін, після чого, за потреби, додати праміпексол XR.

Якому варіанту терапії слід віддати перевагу при тремтливій формі ХП?

По-перше, тремтлива форма ХП є прогностично сприятливішою порівняно з акінетико-ригідною в аспекті відтермінування розвитку деменції. По-друге, нажаль, у сучасному арсеналі ліків немає неінвазивного медикаментозного засобу для повного нівелювання тремору.

Втім, у публікації О. Pogařell et al. (2002) стверджується, що найбільш оптимальним у разі тремтливої форми ХП є застосування праміпексолу. На основі власного клінічного досвіду можна впевнено стверджувати, що праміпексол демонструє клінічно значущу ефективність при лікуванні пацієнтів із тремтливою формою ХП.

Альтернативно, якщо у хворого наявний паркінсонічний тремор дії та спокою, а також відсутня гіпотензія, можна призначити β -блокатори. Якщо пацієнт достатньо молодий, без когнітивних порушень, варіант вибору — антихолінергічні препарати. За неефективності АДР, β -блокаторів та антихолінергічних засобів слід розглянути використання клозапіну. Також новітнім препаратом, що демонструє ефективність при треморі, є зонізамід. Його призначення є достатньо перспективним, та, відповідно до практичного досвіду, успішним.

До інвазивних методів допомоги пацієнтам із тремтливою формою ХП відносяться глибока стимуляція головного мозку та фокусований ультразвук.

Підготувала **Маргарита Марчук**

UA-LEVC-PUB-122020-021

3v

Поверни
ВІЛЬНИЙ РУХ у життя



ЛЕВОКОМ
ЛЕВОДОПА/КАРБІДОПА

- Базова терапія хвороби Паркінсона ¹
- Ефективно контролює моторні прояви та зберігає якість життя ^{1,2}
- Один з найдоступніших за ціною препаратів, що містять леводопу, в Україні ³

[illegible]

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



acino

Швейцарські стандарти якості

Персоналізована терапія хронічного болю: погляд психіатра

Одним із наукових напрямів XII Нейросимпозіуму (м. Одеса, 8-10 вересня 2020 року) були сучасні підходи до лікування болю. Представляємо до вашої уваги огляд доповіді д. мед. н., професорки кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ) Олени Олександрівни Хаустової, яку було присвячено особливостям персоналізованої терапії хронічного болю.

Персоналізована медицина — це індивідуальний підхід до лікування, впровадження якого може знизити фінансові та часові витрати, а також підвищити якість і тривалість життя пацієнтів (Mathur, Sutton, 2017). Подібний підхід до терапії болю має бути передбачуваним та носити превентивний характер. До нього доцільно залучати декількох фахівців: неврологів, психіатрів, медичних психологів, соціальних працівників тощо.

«Траєкторія» болю та його компоненти

Цілі персоналізованої медицини у психіатрії полягають у передбаченні сприйнятливості індивіда до хвороб, встановленні правильного діагнозу та досягненні ефективного й сприятливого реагування на лікування (Ozotago, 2013).

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11), поняття хронічного первинного болю — нова концепція. Вона впливає з розуміння того, що захворювання або тривалі умови, пов'язані з хронічним болем, слід визнати самостійно, навіть якщо немає чіткого розуміння основної етіології або патофізіології. Хронічний біль включає: хронічний первинний, хронічний поширений, хронічний первинний вісцеральний, хронічний первинний біль в опорно-руховому апараті, хронічний первинний головний біль, складний регіональний больовий синдром.

Зазвичай «траєкторія» болю від гострого до хронічного призводить до погіршення функціонування й супроводжується тривогою та депресією. Іншими словами, при хронічному болю додаються ще й тривога та депресія, які спричиняють погіршення функціонування. Крім того, біль — це стрес, який активізує катастрофізацію

ситуації, відповідно, біль ще більше посилюється. Отже, коли йдеться про те, що людина реагує на стресори із залученням больового компонента, обов'язково буде залучений ще й емоційний.

Таким чином, сучасна психосоматика зумовлює двобічний зв'язок: від запалення й болю до розвитку тривоги та депресії. І навпаки, тривога й депресія можуть призвести до запалення та болю. За даними 14 клінічних досліджень, 65% пацієнтів із депресією мають симптоми болю, тобто біль може бути однією з ознак депресії (Bair et al., 2003).

Тож при діагностиці болю варто звертати увагу на такі важливі компоненти хронічного болю, як перцептивний, емоційний, когнітивний та поведінковий (реакція на біль). Тобто хворі демонструють гнів, страх, фрустрацію, тривогу, депресію, які, своєю чергою, можуть посилювати біль (Wade et al., 2011). До того ж саме через ці емоції у пацієнта з болем із плином часу збільшуються страждання, навіть якщо посилення болю немає.

Психологічний аспект при лікуванні болю

Доповідачка підкреслила, що при лікуванні болю питома вага медикаментозних та психосоціальних втручань значною мірою залежить від того, чи то є гострий біль, чи хронічний. Зокрема, при гострому болю основна увага приділяється локальному знеболенню, тоді як при хронічному частіше застосовують психосоціальні втручання, а медикаментозне навантаження на пацієнта є меншим.

Коли йдеться про психологічний аспект при лікуванні болю, передусім маються на увазі тривожні й депресивні прояви, катастрофізація болю та порушення сну. Щодо психосоціального втручання для осіб похилого віку із хронічним

болем, негативними емоціями та когнітивним дефіцитом, слід визначити ситуації, які викликають негативні емоції (наприклад, смуток, дратівливість, гнів, безпорадність) та біль, розробляти разом із хворим план їхнього уникнення, а також обміркувати, як побачити позитив у будь-якій ситуації, відповідно, переоцінити її та тим самим зменшити оперантну або больову поведінку, що заважає пацієнтові видужати.

Тож якщо пацієнт налаштований на позитив, належним чином сприймає ситуацію та реагує на неї, він залишається соціально залученим та має кращий прогноз.

Медикаментозна терапія

Лікування невропатичного болю (НБ) передбачає використання немедикаментозних підходів, фармакотерапії та специфічного лікування.

Загалом О.О. Хаустова виділила такі лінії терапії (Tefsaye et al., 2011):

- перша лінія: ад'юнктивні топічні агенти (лідоканін, капсаїцин), габапентиноїди (прегабалін, габапентин), подвійні антидепресанти (дулоксетин, венлафаксин), трициклічні антидепресанти (амітриптилін, нортриптилін);
- друга лінія: опіоїди (трамадол), інші протипілептичні препарати (вальпроєва кислота);
- третя лінія: тизанідин, баклофен, комбінація анальгетиків, антагоністи N-метил-D-аспартичних рецепторів (декстраметорфан);
- четверта лінія: за неефективності анальгезії — ін'єкції ботулотоксину, зиконотид інтратекально.

Отже, якщо розглянути першу лінію терапії НБ, через численні побічні явища трициклічних антидепресантів перевагу слід надавати габапентиноїдам та подвійним антидепресантам. Зокрема, пацієнтам із болем та депресією доцільно призначати дулоксетин.

Доступний на вітчизняному ринку серед дулоксетинів препарат **Дюксет** є подвійним антидепресантом, який характеризується високою спорідненістю до серотоніну та норадреналіну, що зумовлює подвійний вплив на біль. Відповідно до сучасних уявлень, активація клітин глії, зокрема мікроглії, до прозапального стану пов'язана із переходом від гострого болю до хронічного. Своєю чергою встановлено, що дулоксетин належить до лікарських засобів, які сприяють зменшенню активації мікроглії та нейрозапалення при хронічному болю. Результатом цього є знеболення (Caraci et al., 2019).

Дулоксетин: особливості застосування

Дулоксетин був схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами й лікарськими засобами США (FDA) 2004 р. для терапії депресії та тривоги. Згодом було додано такі показання, як генералізований тривожний розлад, діабетичний периферичний НБ, фіброміалгія, хронічний м'язово-скелетний біль. У Європі препарат також використовують при стресовому нетриманні сечі. На додаток, доступні результати досліджень, що зумовлюють застосування дулоксетину off-label (не за затвердженими показаннями) при індукованих хімотерапією невропатіях та хронічному післяопераційному болю.

Професорка підкреслила, що такі побічні явища, як нудота, сонливість, запаморочення, закрепи, пітливість, сухість у роті, зниження апетиту, можуть виникати тільки на початку терапії дулоксетином, є дозозалежними та тривають вкрай недовго. Зокрема, нудота й запаморочення припиняються до кінця першого тижня лікування, а сонливість (залежно від дози) — у межах двох тижнів. Окрім того, нудота, сонливість та запаморочення взагалі не спостерігаються у 76, 85 та 90% пацієнтів відповідно (Robinson et al., 2005).

Дозувати дулоксетин слід залежно від показань, а дозу зазвичай титрують (препарат **Дюксет** випускається у капсулах, що містять 30 або 60 мг діючої речовини, по 28 капсул у упаковці).

Зокрема, при великому депресивному розладі стартова доза становить 60 мг/добу, цільова



О.О. Хаустова

(незалежно від приймання їжі) — 60 мг/добу одноразово або 30 мг двічі на добу, підтримувальна — 60 мг/добу, максимальна — 120 мг/добу. Терапевтичний ефект проявляється протягом двох місяців.

Стартова доза дулоксетину при генералізованому тривожному розладі становить 60 мг/добу для дорослих, 30 мг/добу — осіб похилого віку, дітей та підлітків 7-17 років; цільова доза — 60 і 30 мг/добу для дорослих й осіб похилого віку відповідно, 30-60 мг/добу — дітей та підлітків 7-17 років; максимальна доза — 120 мг/добу. Терапевтичний ефект проявляється за 2-4 тижні.

Для лікування болю при діабетичній невропатії дулоксетин призначають у дозі 60 мг/добу, ефект проявляється протягом двох місяців.

При фіброміалгії та хронічному м'язово-скелетному болю стартова доза дулоксетину становить 30 мг/добу, цільова та максимальна — 60 мг/добу. Водночас у деяких настановах зазначено, що при хронічному болю дозу дулоксетину доцільно збільшити. Зокрема, Канадське товариство болю (CPS, 2014) та Спеціальна група із проблем невропатичного болю (NeuPSIG, 2015) Міжнародної асоціації досліджень болю (IASP) рекомендують дулоксетин як засіб першої лінії терапії НБ по 60-120 мг/добу. Європейська федерація неврологічних товариств (EFNS, 2010) при діабетичній невропатії з больовим синдромом також рекомендує дулоксетин у дозі 60-120 мг/добу.

Слід зауважити, що дулоксетин можна комбінувати, зокрема, з бупропіоном при лікуванні великого депресивного розладу, з опіоїдами для зменшення хронічного болю, а також при діабетичному периферичному НБ із прегабаліном (**Пагамакс**). Прегабалін впливає на біль та інсомнію, тоді як дулоксетин — на біль та депресію (Russell, 2006). Тому якщо у пацієнта наявна депресія, застосовують дулоксетин, якщо є тривога — перевагу надають прегабаліну.

Нині тривають пошуки нової комбінованої терапії, яка б впливала на основні ланки патогенезу болю.

Запорука ефективної терапії

Наприкінці доповіді Олена Олександрівна зазначила, що найефективнішим для терапії пацієнтів із хронічним болем є поєднання фармако- та психотерапії (Сапон, 2016). Оптиміальне медикаментозне лікування, фізичні вправи, психоосвіта, психо-, фізіотерапія сприяють відновленню хворого, підвищенню якості життя та його тривалості.

Тож запорукою ефективного знеболення є:

1. Детальний збір анамнезу та фізикальне обстеження.
2. Тестування, яке може полегшити діагностику й терапію.
3. Встановлення разом із пацієнтом реалістичних та бажаних спільних цілей подальшого лікування та/або оцінки стану.
4. Формування плану лікування та добору ліків на основі доказової медицини.
5. Гнучкість у модифікації терапії на основі періодичної переоцінки ефекту/безпеки.
6. Стосунки із хворим на основі довіри та турботи.

Підготувала **Олександра Демецька**



Дюксет

Дулоксетин

30-60 мг 1 раз на добу^{1,2}

Ефективне лікування депресії та болю!

Пагамакс

Прегабалін

Рух без болю - життя без тривоги!

Доведена ефективність при:

- **нейропатичному болю**
- **генералізованому тривожному розладі³**

* Матеріал на увазі витрати з інформації для пацієнта в частині "Показання для застосування препарату Дюксет": лікування великого депресивного розладу та в частині "Фармакодинаміка": дулоксетин також чинить безпосередній вплив на серотонінову систему, чинить безпосередній вплив на серотонінову систему. При парадоксальному прийомі дулоксетину дозу зменшують. Показання: Лікування великого депресивного розладу. Лікування діабетичного периферичного невропатичного болю. Лікування генералізованого тривожного розладу. Рекомендована початкова доза: 30 мг 1 раз на добу. Пацієнтам із надмірним ефектом лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг на добу. Побічні реакції: запаморочення, нудота і т.д. Р.П. №156710101 від 22.12.2016. Серйозна інструкція для медичного застосування препарату Пагамакс: 1 капсула містить прегабалін 150 мг. Препарат належить до засобів, що впливають на центральну нервову систему, потужно зв'язуються з рецепторами GABA-2. Показання: Нейропатичний біль, Генералізований тривожний розлад. Ефективність: Спокій, заспокоєння та сон. Доза: Доза може змінюватися в межах 150-600 мг на добу. Дозу розподіляють на 2 або 3 прийоми. Найкращим зв'язується з їжею. Побічні реакції: запаморочення і т.д. Р.П. №03 Україна № UA156801/02 від 22.12.2016 № 1386. Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Дюксет. 2. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну. Больові розлади, чия причина: М.Ю.Дубинин. Клінічна фармакологія ММА ім. І.М. Сєченова, НДЦ РАМН, Москва. Показання і фармакокінетика. Том 078 42005. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Пагамакс. Інформація для фахівців медичної та фармацевтичної сфери, а також для поширення на сайтах і конференціях з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: прес-реліз Герой Статусу, 535, Київ, Україна, 04215, Тел.: +38 044 586 20 64, www.nobel.com.ua

Біль у нижній частині спини: сучасні погляди на лікування

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю
«Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи» (2 жовтня 2020 року)

Біль – фізіологічний захисний феномен, який інформує про шкідливі впливи, що уражають організм або представляють для нього можливу небезпеку. Біль запобігає надмірному виснаженню тканин чи органів, але коли стає хронічним, то перетворює життя хворого на постійну муку. Біль у нижній частині спини (БНС) є однією з найчастіших скарг пацієнтів у практиці сімейного лікаря та невролога. На сьогодні існують настанови, в яких надано алгоритм діагностики й терапії таких хворих. Світовими тенденціями та власним досвідом лікування БНС поділився лікар-невролог, консул України в Європейській федерації болю (EFIC), к. мед. н. Володимир Ігорович Романенко.

Епідеміологія болю у спині

Згідно з даними європейського випробування, проведеного 2006 р. у 16 країнах, хронічний біль зустрічається приблизно у 20% європейців (Breivik et al., 2006). У 2016 р. у великому французькому епідеміологічному дослідженні виявлено, що частота хронічного болю становить 31,7%. Також статистичний аналіз 2019 р. за участю 23 300 осіб з 19 європейських країн показав, що хронічний біль у шиї та спині спостерігається у 40% респондентів (Todd et al., 2019).

Лектор зауважив, що навіть у передовій країні світу Японії, де технологіями майбутнього люди користуються вже сьогодні, прихильність до консервативних методів лікування болю посідає лише третє місце.

За даними соціопитування серед 12 тис. японців було з'ясовано, що:

- 55% не лікують хронічний біль;
- 20% вдаються до народної медицини;
- 19% звертаються по медичну допомогу до лікарів та застосовують доказові методи терапії;
- 3% користуються традиційними і нетрадиційними методами лікування.

З-поміж основних видів лікування болю, які використовують у Японії, переважає масажна терапія – 31%, до медикаментозної схилиються 22%, фізичної – 16% та акупунктури – 9% пацієнтів. Протезування потребують 5%, хірургічних втручань – 3%, інші методи застосовують 7% хворих.

Відповідно до опитування, внаслідок терапії стан дещо покращився у 56% пацієнтів, не змінився – 21%, покращився – 12%, немає відповіді – 9%, незначно погіршився – 1,2%, погіршився – 0,7%, біль повністю минув – 0,4%.

Етіологія та механізми виникнення болю

Згідно зі статистичними даними, найпоширенішим з погляду етіології є неспецифічний біль у спині (85% осіб). До основних механізмів виникнення неспецифічного болю у спині відносяться м'язово-тонічний і міофасціальний больові синдроми (найчастіші), а також артропатії (фасетний суглоб, клубово-крижове зчленування). Біль, зумовлений специфічною патологією (як-то рак, інфекція, перелом, синдром кінського хвоста), спостерігається у 8% випадків, а пов'язаний з ураженням корінця (грижа диска, спондилоз, стеноз каналу) – в 7%.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із гострим БНС

У європейських міжнародних рекомендаціях щодо терапії пацієнтів із гострим БНС передбачені наступні положення (van Tulder et al., 2006):

1. Інформування пацієнта про доброякісний характер перебігу захворювання і високу ймовірність швидкого поліпшення стану.
2. Уникнення перенапруги та надмірних навантажень на хребет і м'язи (наприклад, при тривалій сидінні).
3. Тривалий постільний режим уповільнює видужання і негативно впливає на процес реабілітації.
4. Призначення нестероїдних протизапальних засобів.
5. Використання міорелаксантів.
6. Активний спосіб життя при ослабленні болю дозволяє швидше повернутися до звичайної діяльності.

Оптиміальна фармакотерапія при хронічному болю у спині

Лектор докладно зупинився на міорелаксантах як препаратах вибору при хронічному болю у спині.

Так, серед міорелаксантів із центральним механізмом дії виділяють толперизон для ін'єкційного застосування. Проте він заборонений у деяких країнах ЄС та України (згідно з наказом МОЗ від 11.01.2019 р. № 78) через можливість виникнення побічних явищ за даними епідеміологічних спостережень у пацієнтів, які отримували терапію цим препаратом. Також для лікування хронічного болю у спині використовують тіоколікозид. Але, відповідно до директиви Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) від 17.01.2014 р., слід ретельно контролювати дози та тривалість призначення препарату через встановлений вплив на генетичний апарат клітин і ймовірність анеуплоїдії (що пов'язана з ризиком ураження плода, чоловічого безпліддя і розвитку раку). На даний час для таких пацієнтів залишається метокарбамол для ін'єкційного застосування (належить до ефірів карбамінової кислоти), що є ефективним терапевтичним варіантом, – препарат **Дорсум** (500 мг/5 мл).

Беручи до уваги перераховані вище особливості перших двох ліків, препаратом вибору для осіб із хронічним болю у спині є новий міорелаксант центральної дії з седативними властивостями **Дорсум**. Механізм його дії пов'язаний із загальним пригніченням центральної нервової системи. Зокрема, перевагою даного міорелаксанту є значний діапазон терапевтичних доз (його можна призначати до шести ампул на добу).

Метокарбамол схвалений Агентством з санітарного нагляду за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) і включений до переліку рекомендованих препаратів для лікування м'язового спазму. Його дія проявляється полегшенням болю, зменшенням спазму м'язів, підвищенням рухливості уражених м'язів тощо.

У 4-тижневому німецькому дослідженні вивчали ефективність і переносимість метокарбамолу в пацієнтів, які страждали на рефрактерний м'язовий біль у спині (Uberall et al., 2017). На тлі застосування метокарбамолу у пацієнтів відзначалося:

- значне зменшення інтенсивності болю – із $53 \pm 10,5$ до 19 ± 10 мм за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) (рисунк);

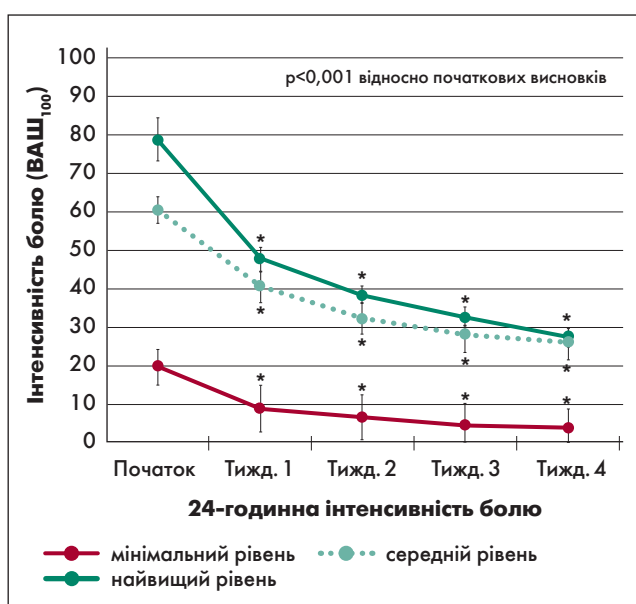


Рисунок. Зменшення інтенсивності болю за ВАШ на тлі прийому метокарбамолу



В.І. Романенко

- суттєве скорочення терміну тимчасової непрацездатності через біль (mPDI) – з $42,1 \pm 12,5$ до $15,5 \pm 10,8$ днів;
 - значне поліпшення стану хворих згідно з оцінкою якості життя за допомогою опису болю (QLIP) протягом періоду спостереження – із $18,6 \pm 6,3$ до $34,0 \pm 5,5$ ($p < 0,001$ відповідно початкового рівня);
 - покращення рухливості у поперековому відділі хребта за тестом Шобера – із $10,7 \pm 0,7$ до $14,7 \pm 0,7$ см ($p < 0,001$).
- Цікавим є факт, що метокарбамол – препарат № 1 серед міорелаксантів із центральним механізмом дії в Німеччині. Крім того, метокарбамол дозволений для застосування в педіатрії при правці без обмеження за віком. Також є дані щодо застосування у пацієнтів із дитячим церебральним паралічем із метою зменшення спастичності, але поки що тільки в дослідженнях.

Клінічний випадок

Наприкінці виступу В.І. Романенко представив слухачам клінічний кейс із власної практики, який яскраво демонструє ефективність метокарбамолу в рутинній практиці лікаря.

Пацієнт, 42 роки. Поступив зі скаргами на виразний (7 балів за ВАШ) біль в області попереку справа, що віддає у праву сідницю. Біль із відчуттями викручування, свердлийчий, тягнучий, обмежує рухи.

Анамнез захворювання. Біль з'явився три дні тому після інтенсивної фізичної хатньої роботи. Пацієнт спить і знаходився на протязі. Інтенсивність і тривалість болю наростає впродовж останніх трьох днів. Приймав ібупрофен у дозі 400 мг – без особливого полегшення.

Об'єктивно. Неврологічний статус – без особливостей, больовість при пальпації в області найширшого м'яза спини, більшою мірою справа, обмеження нахилів тулуба вперед і ротації вліво, анталгічна поза (тримається правою рукою за попереки).

Діагноз. Гострий неспецифічний БНС (люмбалгія), виразний м'язово-тонічний синдром, значне обмеження статико-динамічної функції.

Рекомендації:

- збереження помірної фізичної активності;
- еторикоксиб (Аркоксія) 90 мг/добу сім днів;
- метокарбамол (**Дорсум**) по одній ампулі двічі на добу внутрішньом'язово впродовж трьох діб.

На 2-й день лікування хворий відзначив значне зменшення м'язової напруженості та зменшення болю до 5 балів за ВАШ. На 3-й день біль зменшився до 4 балів, на 5-й – до 3 балів згідно з ВАШ, збільшився обсяг безболісних рухів корпусом (нахили вперед і ротація вліво). За результатами терапії загальна оцінка задоволеності пацієнта лікуванням становила 8/10.

Володимир Ігорович підсумував, що біль у спині залишається однією з найактуальніших проблем сьогодення. Надалі ведуться дослідження щодо синтезування і виробництва нових дієвих препаратів зі швидким ефектом та сприятливим профілем безпеки.

Підготував **Денис Соколовський**

Cilostazol

Лікування симптомів захворювань периферичних артерій

Лікування переміжної
кульгавості*

Профілактика рестенозів
при стентуванні**

Профілактика рецидивів
перенесеного інсульту***



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

www.vitamin.com.ua

*TASC II, Norgren L, Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. On behalf of the TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J Vasc Med. – 2007. – Suppl.1. – P.5-67
**CREST, Schreiner MD, Olkin I., Heidenreich PA Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2004; 148: 990-997.
***CSPS 2, Shinohara Yu., Katayama Ya. et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. The Lancet Neurology, Vol 8, Issue 10, Page 959-968.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/13437/01/01 та №UA/13438/01/01 з 11.01.2019.

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

Вторинна профілактика інсульту: що нам відомо про цилостазол?

Пацієнти, які перенесли інсульт, мають високий ризик повторних цереброваскулярних подій. Ацетилсаліцилова кислота (АСК), користь якої у вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань доведено та добре вивчено, знижує ризик повторних судинних ускладнень лише на 20%. Щодо подвійного антитромботичного лікування (АСК + клопідогрель), через значну ймовірність геморагічних подій воно має переваги перед монотерапією АСК лише у хворих групи високого ризику. Тож вкрай актуальним залишається питання вдосконалення методів вторинної профілактики інсульту.

Цилостазол належить до групи інгібіторів фосфодіестерази та за рахунок збільшення концентрації циклічного аденозинмонофосфату у тромбоцитах знижує їхню здатність до агрегації. Також доведено судинорозширювальний ефект препарату. Цилостазол інгібує проліферацію клітин гладеньких м'язів і гальмує вивільнення тромбоцитарного фактора росту та фактора тромбоцитів 4 у тромбоцитах людини. У країнах Заходу цилостазол використовують для симптоматичного лікування хвороби периферичних судин, зокрема для збільшення максимальної дистанції безболісної ходьби у пацієнтів із переміжною кульгавістю. Тим часом у країнах Азійсько-Тихоокеанського регіону препарат призначають для профілактики повторних інсультів.

Згідно з результатами низки клінічних досліджень (Guo et al., 2009; Lee et al., 2011; Nakamura et al., 2011; Uchiyama et al., 2015) і метааналізів (Dinicolantonio et al., 2013; Wang et al., 2016; Shi et al., 2014), у пацієнтів, які перенесли інсульт, цилостазол знижував ризик повторних інсультів на тлі меншої ймовірності геморагічних подій порівняно з АСК. Певні переваги цилостазолу перед традиційними антитромботичними препаратами можна пояснити його плейотропною дією. Окрім зазначених вище фармакологічних ефектів, цилостазол також стабілізує судинний ендотелій, посилює відновлення мієліну та поліпшує енергетичний обмін між астроцитами й нейронами, що встановлено у дослідженнях на тваринах та описано в огляді P.M. Bath і J.M. Wardlaw (2015). Оцінку ефективності та безпеки застосування цилостазолу або його комбінацій з іншими антитромботиками у вторинній профілактиці інсульту було проведено в систематичних оглядах та метааналізах S.M. Kim et al. (2019) та C. McNutchison et al. (2020).

Цилостазол: монотерапія чи комбінація?

В яких клінічних ситуаціях у пацієнтів, які перенесли інсульт, доцільним є застосування монотерапії цилостазолом, а в яких — комбінації цилостазолу з АСК або клопідогрелем? Дати відповідь на це запитання допоміг метааналіз S.M. Kim et al. (2019).

Для метааналізу в базах даних MEDLINE, EMBASE і Cochrane було відібрано 10 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (РКД), у п'яти з яких вивчали ефекти монотерапії цилостазолом із залученням 5429 пацієнтів (Huang et al., 2008; Guo et al., 2009; Lee et al., 2011; Shinohara et al., 2015; Kim et al., 2018), а в інших п'яти — комбінованого лікування цилостазолом і АСК або клопідогрелем у 2456 хворих (Kwon et al., 2005; Nakamura et al., 2012; Han et al., 2013; Uchiyama et al., 2015; Toyoda et al., 2019). В усіх РКД брали участь пацієнти, які перенесли некардіоемболічний інсульт; вони починали отримувати цилостазол у гострий період (протягом одного тижня з моменту розвитку інсульту) або пізніше. Всі РКД проводили у країнах Азії.

Ризик повторного ішемічного або геморагічного інсульту в пацієнтів, які отримували монотерапію цилостазолом, був значно нижчим, ніж у групі АСК: відносний ризик (ВР) 0,66; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,54-0,81. Ефект цилостазолу був найбільшим щодо запобігання геморагічному інсульту (ВР 0,36; 95% ДІ 0,21-0,61).

Ризик повторного ішемічного чи геморагічного інсульту в пацієнтів, які лікувалися цилостазолом у поєднанні з АСК або клопідогрелем, був значно нижчим, ніж у пацієнтів, які отримували антитромботичну монотерапію (ВР 0,50; 95% ДІ 0,35-0,72). Але для різних типів інсульту ефект виявився неоднаковим: у зниженні ризику ішемічного інсульту комбіноване лікування з цилостазолом переважало антитромботичну монотерапію, тоді як у зменшенні ймовірності геморагічного інсульту їхній вплив був порівнянним.

Аналіз у підгрупах показав, що цилостазол у монотерапії та комбінаціях запобігає повторному інсульту ефективніше, ніж приймання лише антитромботичного засобу, коли їх розпочинають після гострого періоду інсульту та застосовують більш ніж шість місяців.

Пряме порівняння ефективності цилостазолу в монотерапії та комбінаціях у РКД не проводили, тож ці варіанти лікування порівнювали шляхом мережевого метааналізу. Ризик повторного інсульту в пацієнтів, які отримували комбіноване лікування з цилостазолом, був значно нижчим, ніж у разі монотерапії цилостазолом (ВР 0,72; 95% ДІ 0,66-0,78). У зменшенні ймовірності ішемічного інсульту поєднане застосування препаратів переважало монотерапію цилостазолом, тоді як щодо геморагічного інсульту їхні ефекти були зіставними.

Ці результати узгоджуються з даними попередніх метааналізів, які підтвердили переваги цилостазолу як у монотерапії, так і в комбінаціях, щодо запобігання ішемічним подіям у пацієнтів після ішемічного інсульту (Dinicolantonio et al., 2013; Shi et al., 2014; Tan et al., 2015).

Загалом застосування комбінації цилостазолу з АСК або клопідогрелем продемонструвало переваги щодо зниження ризику ішемічного інсульту порівняно з лише антитромботичним засобом, а також цилостазолом. Поєднання цилостазолу з АСК або клопідогрелем не збільшувало ймовірності розвитку геморагічних інсультів, але й не зменшувало її, як це спостерігалось при монотерапії цилостазолом. Тож остання має переваги щодо запобігання геморагічному інсульту. Таким чином, залежно від індивідуального ризику геморагічного або повторного ішемічного інсульту, цилостазол можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими антитромботиками.

Вплив цилостазолу на підтипи інсульту та геморагічні ризики, оцінка переносимості

Хвороба дрібних судин головного мозку є причиною 25% ішемічних інсультів, більшості внутрішньочерепних кроволивів і когнітивних порушень судинного генезу, до 45% деменцій та інших вікових патологій (Hachinski et al., 2019). Натепер специфічного лікування хвороби дрібних судин не існує, але аналіз її патогенезу дозволив визначити кілька вже схвалених препаратів із відповідним принципом дії. Серед них — цилостазол, що не лише чинить антитромботичну дію, але й поліпшує функції ендотелію, сприяє відновленню мієліну, має нейропротекторні та протизапальні властивості (Bath, Wardlaw, 2015). Для визначення впливу цилостазолу на ризик розвитку повторного інсульту, когнітивних порушень, прогресування хвороби дрібних судин, внутрішньочерепних кроволивів та смерті, а також із метою оцінки переносимості препарату C. McNutchison et al. (2020) провели метааналіз наявних результатів РКД.

У базах MEDLINE і EMBASE, а також реєстрах клінічних досліджень було відібрано 20 РКД (n=10 505), в яких вивчали ефективність та безпеку застосування цилостазолу в пацієнтів з інсультом, хворобою дрібних судин, легкими когнітивними порушеннями або деменцією (Lee et al., 2010, 2011, 2017, 2019; Huang et al., 2008; Uchiyama et al., 2015; Gotoh et al., 2000; Shinohara et al., 2010; Toyoda et al., 2019; Han et al., 2013; Guo et al., 2009; Johkura et al., 2012; Blair et al., 2019; Nakamura et al., 2012; Ohnuki et al., 2017; Kim et al., 2018; Sakurai et al., 2013; Shimizu et al., 2013; Kwon et al., 2005, 2011). У восьми РКД порівнювали ефекти цилостазолу та плацебо, тоді як в інших — цилостазол + АСК/клопідогрель та АСК/клопідогрель, цилостазол та АСК/клопідогрель, цилостазол + АСК та АСК + клопідогрель. Більшість РКД проводили в Азійсько-Тихоокеанському регіоні.

Згідно з результатами метааналізу C. McNutchison et al. (2020), цилостазол знижував ризик розвитку:

- повторного інсульту: відношення шансів (ВШ) 0,61; 95% ДІ 0,523-0,72;
- повторного ішемічного інсульту: ВШ 0,68; 95% ДІ 0,57-0,81;
- геморагічного інсульту: ВШ 0,43; 95% ДІ 0,29-0,64.

Найбільший ефект щодо профілактики повторного ішемічного інсульту спостерігався тоді, коли застосування цилостазолу розпочинали через більше ніж два тижні після інсульту (медіана — 76 днів) та продовжували тривалий час; ВШ становило <1 незалежно від використання у комбінації з цилостазолом іншого антитромботика та від того, що отримували пацієнти контрольних груп (плацебо або інші антитромботичні препарати). ВШ було >1, коли цилостазол починали приймати в межах двох тижнів після інсульту (медіана — 9,6 дня), а результати оцінювали через 1-4 місяці. У РКД, в яких частка осіб із лакунарним інсультном була >40%, цилостазол достовірно знижував ризик повторного ішемічного інсульту (ВШ 0,64; 95% ДІ 0,52-0,79; p<0,0001), тоді як у РКД за участю <40% таких хворих результат був статистично недостовірним (ВШ 0,72; 95% ДІ 0,49-1,07; p=0,10).

Цилостазол також знижував ризик великих серцево-судинних подій (ВШ 0,66; 95% ДІ 0,57-0,76). Найбільший ефект відзначали, коли застосування цилостазолу розпочинали через принаймні шість місяців від початку розвитку інсульту та продовжували тривалий час; ВШ становило <1 незалежно від використання в поєднанні з цилостазолом іншого

антитромботика та від того, що отримували пацієнти контрольних груп (плацебо або інші антитромботичні препарати).

На додаток, цилостазол сприяв зниженню ризику смерті через будь-які причини (ВШ 0,64; 95% ДІ 0,49-0,83). Ефект був найбільшим, коли застосування цилостазолу розпочинали через щонайменше шість місяців від початку розвитку інсульту.

Таким чином, лікування цилостазолом зменшувало ймовірність розвитку будь-якого повторного інсульту, зокрема ішемічного й геморагічного, ризик смерті та великих серцево-судинних подій порівняно з контролем, при застосуванні з АСК або в монотерапії, а також при прямому зіставленні з АСК (дані щодо порівняння цилостазолу з клопідогрелем обмежені). Переваги цилостазолу були найбільш вираженими, коли терапію розпочинали через принаймні два тижні після інсульту, і вона тривала щонайменше шість місяців, при цьому з часом ризики не зростали. Це можна пояснити тим, що цилостазол чинить слабшу антитромботичну дію, ніж АСК або клопідогрель (Comerota, 2005). Відповідно, у ранньому періоді після інсульту, коли потрібні потужні антитромботики, він не надає помітних переваг щодо запобігання повторній події.

Ризик повторного інсульту варіює для різних підтипів: у разі атеротромботичного він найвищий одразу ж після першої події, а згодом знижується, тоді як при лакунарному в ранньому періоді — нижчий, ніж за атеротромботичного, але зберігається триваліший час. Тож, на думку C. McNutchison et al. (2020), цилостазол має переваги щодо запобігання повторному лакунарному інсульту, і це пов'язано з його впливом на ендотелій та нейрони (Bath, Wardlaw, 2015; Blair et al., 2019).

У групах цилостазолу частіше, ніж контролю виникали такі несприятливі явища, як головний біль, пальпітація, запаморочення, діарея, але рідше — системні та церебральні геморагічні події. Останнє є важливою перевагою цилостазолу перед іншими антитромботиками, для яких ризик кровотеч зазвичай зростає зі збільшенням тривалості застосування. За результатами РКД PICASSO, цилостазол може зменшувати ймовірність повторних інсультів та системних кровотеч у пацієнтів із високим ризиком внутрішньомозкових кровотеч (Kim et al., 2018).

Висновки

Відповідно до даних метааналізів S.M. Kim et al. (2019) та C. McNutchison et al. (2020), можна дійти низки важливих висновків і припущень; більшість РКД проводили у країнах Азії, тому широке застосування цилостазолу у вторинній профілактиці інсульту потребує додаткових досліджень у популяціях країн Заходу. **Так, цилостазол виглядає перспективним засобом вторинної профілактики ішемічних інсультів із нижчим, ніж у АСК і клопідогрелем ризиком розвитку геморагічних ускладнень, особливо під час тривалого використання.** Монотерапію цилостазолом можна розглядати як альтернативу АСК у пацієнтів із високим ризиком кровотеч. Застосування комбінацій цилостазолу з АСК або клопідогрелем не підвищує частоти геморагічних інсультів та одночасно дозволяє додатково зменшити ймовірність ішемічних інсультів порівняно з монотерапією цилостазолом.

Подвійну антитромботичну терапію (АСК + клопідогрель) через високий ризик геморагічних ускладнень рекомендовано для застосування короткотривалим курсом з метою запобігання раннім рецидивам ішемічних подій (Wang et al., 2013). **Натомість цилостазол має переваги перед іншими антитромботиками за умови призначення у підгострому та хронічному періоді інсульту курсом принаймні шість місяців.** Тож, на думку S.M. Kim et al. (2019), можна припустити доцільність поєднаного застосування АСК і клопідогрелю для запобігання агрегації тромбоцитів у гострому періоді інсульту з подальшим переведенням пацієнта на комбінацію з цилостазолом для профілактики судинних ускладнень протягом тривалого часу. Така стратегія має бути випробувана у спеціально спланованих РКД.

Завдяки позитивному впливу на ендотелій та нейрони, цилостазол теоретично може запобігати прогресуванню пошкодження мозку, характерного для хвороби дрібних судин, та когнітивним порушенням. На жаль, на сьогодні є лише обмежені дані щодо впливу цилостазолу на функціональні результати, когнітивні порушення та рентгенологічні ознаки хвороби дрібних судин. Але наразі тривають РКД, що мають дати відповіді на ці запитання: дослідження LACI-2 (ISRCTN14911850) у Великій Британії та COMCID (NCT02491268) у Азійсько-Тихоокеанському регіоні.

На українському фармацевтичному ринку цилостазол представлений препаратом **Плестазол** виробництва АТ «Київський вітамінний завод», що позитивно зарекомендував себе у неврологічній практиці.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Застосування прамірацетаму при ішемічному інсульті

Судинна патологія головного мозку – часта причина інвалідизації, втрати працездатності та смерті. Після перенесеного інсульту 50% пацієнтів потребують сторонньої допомоги і лише 10-15% здатні повернутися до повноцінної роботи. Основною причиною високої поширеності інсультів у світі та Україні зокрема є інтенсивний вплив факторів ризику, як-то глобальне старіння населення, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, гіподинамія, цукровий діабет, несприятлива екологічна ситуація, куріння, зловживання алкоголем, нерациональне харчування, хронічні стреси тощо. Гострі порушення мозкового кровообігу – інсульти – посідають одну із провідних позицій у структурі судинних захворювань головного мозку, вражаючи 100-120 тис. українців щорічно. Близько третини інсультів відбувається в осіб працездатного віку.

Нещодавно були опубліковані оновлені рекомендації Американської асоціації серця (AHA) та Американської асоціації інсульту (ASA) з лікування гострого ішемічного інсульту (ГІІ), розроблені на основі попереднього аналогічного документа з урахуванням нових результатів досліджень MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT, SWIFT PRIME, TRACE, DAWN, DEFUSE3 (Powers et al., 2018; Nogueira et al., 2018; Albers et al., 2018). Згідно з настановою, терапію та вторинну профілактику в пацієнтів із ГІІ слід починати якомога раніше.

Важливість ранньої діагностики ГІІ

Візуалізацію головного мозку, переважно комп'ютерну томографію (КТ) без контрастування, необхідно проводити протягом 20 хв після госпіталізації хворого із підозрою на ГІІ. Цього інтервалу потрібно дотримуватися хоча б у 50% пацієнтів – кандидатів на введення альтеплази або механічну тромбектомію (МТЕ). Неінвазивну візуалізацію судин ший протягом 24 год після госпіталізації рекомендовано пацієнтам із нетяжким ГІІ в каротидному сегменті, які потребують проведення ендартеректомії або стентування сонної артерії з метою вторинної профілактики. Процедуру ревааскуляризації доцільно проводити в період від 48 год до семи днів із моменту появи симптомів.

Лікування осіб після ГІІ

Найважливішим стартовим лікуванням ГІІ лишається альтеплаза (рекомбінантний людський активатор плазміногену) – тромболітик для внутрішньовенного введення. Навіть якщо заплановано МТЕ, терапію альтеплазою слід починати якомога раніше, оскільки переваги тромболітизму прямо залежать від часу проведення. Альтеплазу потрібно вводити усім пацієнтам із ГІІ, які відповідають критеріям, протягом трьох годин від початку симптомів. У деяких хворих, що відповідають критеріям виключення ECASS III, цей часовий проміжок можна продовжити до 4,5 год.

МТЕ характеризується доведеною ефективністю у зменшенні функціональних порушень після ГІІ. В нових рекомендаціях тимчасове вікно для виконання тромбектомії було розширене з 6 до 24 год після появи симптомів інсульту. Процедуру необхідно проводити у спеціалізованих інсультних центрах.

МТЕ рекомендовано пацієнтам віком ≥ 18 років у таких випадках:

- наявність мінімального неврологічного дефіциту перед інсультом;
- інсультзалежна оклюзія внутрішньої сонної артерії або проксимальної частини середньої мозкової артерії;
- кількість балів за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS) ≥ 6 ;
- підтвердження ГІІ згідно з даними КТ головного мозку – кількість балів за програмою Alberta для оцінки ранніх КТ-змін при інсульті (ASPECT) ≥ 6 ;
- можливість провести процедуру в перші 6 год від початку симптомів.

Найвні на даний час докази не демонструють переваг рутинного застосування таких діагностичних досліджень, як магнітно-резонансна томографія мозку, інтракраніальна КТ-ангіографія і магнітно-резонансна ангіографія, тривалий моніторинг функції серця, ехокардіографія, визначення сироваткового рівня холестерину (якщо пацієнт не отримує статинів), гомоцистеїну, антифосфоліпідних антитіл, полісомнографія, виявлення тромбофілій. У пацієнтів із фібриляцією передсердь слід проводити моніторинг функції серця впродовж щонайменше 24 год після ГІІ.

Головною принциповою відмінністю рекомендацій 2018 р. від попередньої версії є розширення тимчасового вікна для МТЕ, а також показань до тромболітизму. Фармакотерапію ГІІ обмежено використанням тромболітичного й антитромботичних засобів. Застосовувані в деяких країнах при інсульті пептидний препарат із мозку свиней та депротейнізований гемодериват крові телят не отримали

схвалення Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA).

Основні завдання медичної допомоги при ГІІ:

- своєчасне відновлення кровотоку в головному мозку шляхом тромболітизму або тромбектомії;
- відновлення/підтримання функціональних здібностей хворого за допомогою активної реабілітації.

Когнітивні порушення після інсульту, фармакотерапія та постінсультна реабілітація

Когнітивні порушення судинної природи, які спостерігаються приблизно у 80% пацієнтів після інсульту, можуть проявлятися легкою деменцією, зокрема порушенням пам'яті, уваги, інтелектуальних здібностей, загальної розумової діяльності, що значно погіршує якість життя. До постінсультних когнітивних розладів відносять усі перераховані вище негативні зміни сфери мислення, які виникли і досягли клінічно визначуваного рівня у перші три місяці після інсульту, але не пізніше ніж один рік після цереброваскулярної катастрофи (Пулик та співавт., 2015; Rasquim et al., 2004). Особливо високим є ризик розвитку когнітивних порушень після повторного інсульту (Desmond et al., 2000).

Із метою ліквідації когнітивних порушень і відновлення доінсультних рівнів пам'яті, уваги й інтелекту етап постінсультної реабілітації передбачає застосування ноотропів. Найбільш вивчений на сьогодні клас піролідонових ноотропів (рацетамів) являє собою групу препаратів із домінуючим мнестичним ефектом, або справжніх ноотропів. Представниками цього класу є пірацетам, оксірацетам, анірацетам, прамірацетам, фенілпірацетам (Морозова, 2013).

Незважаючи на належність до одного класу, всі перераховані ноотропи істотно різняться між собою як за механізмом дії, так і селективністю, що проявляється різною ефективністю та безпекою. Найбільш селективним ноотропним препаратом є прамірацетам. У США це ноотроп № 1 вже протягом багатьох років. Одна із причин високої популярності прамірацетаму в США – унікальне поєднання потужного ноотропного й антидепресивного ефектів, котре доповнюється низькою частотою побічних явищ.

Прамірацетам при постінсультній реабілітації – добре досліджений препарат, який характеризується високою ефективністю у поліпшенні пам'яті та прискоренні відновлення після інсульту. Множинні механізми його дії включають як класові ефекти всіх піролідонових ноотропів, так і відмінні від них властивості (Морозова, 2013). Прамірацетам прискорює нейронепептидази головного мозку, внаслідок чого сприяє накопиченню пептидів, які забезпечують формування довготривалої пам'яті (Yoshimoto et al., 1987). Крім того, прамірацетам стимулює високоафінне зворотне захоплення холіну й відновлює зворотний синтез ацетилхоліну – основного нейротрансмітера ЦНС (Henkey, Warlow, 1999; Sacco, 1997; Spieler et al., 2002). Важливо, що прамірацетам має антидепресивну дію, оскільки депресія є частим супутнім патологічним станом в осіб із кардіо- й цереброваскулярними захворюваннями (Chalmers, Chapman, 2001; Berg et al., 2001). На додачу, прамірацетам покращує реологічні властивості крові, знижує ступінь адгезії та агрегації тромбоцитів, зменшує в'язкість плазми і поліпшує мікроциркуляцію (Цимбалюк та співавт., 2009).

Вивчення ефективності прамірацетаму

Т.С. Міщенко та співавт. (2011) показали, що у хворих, які перенесли ГІІ та приймали прамірацетам упродовж восьми тижнів, спостерігалися поліпшення неврологічного статусу і когнітивних функцій, зокрема здатності до запам'ятовування і довгострокової пам'яті, уваги, підвищення швидкості й обсягу оброблюваної інформації, загальне збільшення когнітивної продуктивності. Ці сприятливі зміни супроводжувалися гармонізацією емоційної сфери та покращанням якості самообслуговування.

У дослідженні Л.Л. Корсунської (2006) продемонстровано, що прамірацетам знижував тривалість та інтенсивність головного болю й запаморочень, поліпшував показники когнітивного статусу за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), зменшував прояви депресії. Також препарат позитивно впливав на гемодинаміку в головному мозку шляхом підвищення швидкості кровотоку в інтракраніальних артеріях вертебробазиллярного басейну і зменшення його асиметрії.

На українському фармацевтичному ринку прамірацетам представлений препаратом **Прамістар** («Берлін-Хемі Менаріні Груп», Італія). В авторському дослідженні І.В. Приходи (2007) Прамістар у дозі 600 мг двічі на добу призначали пацієнтам із метаболічним синдромом, що перенесли ГІІ. Всі хворі отримували також антигіпертензивні засоби, статини, дезагреганти. Ефективність, переносимість і безпеку препарату оцінювали через 4 і 8 тижнів лікування.

Вже через чотири тижні в учасників дослідження спостерігалось поліпшення здатності до орієнтування у часі/просторі й вербальної пам'яті згідно з відповідними субшкалами MMSE. Після восьми тижнів терапії було зафіксоване виразне поліпшення абсолютно всіх оцінюваних когнітивних функцій (вербальної пам'яті, орієнтування, перцептивно-гностичних функцій тощо). Крім того, через вісім тижнів застосування Прамістарту (за суб'єктивною оцінкою пацієнтів і результатами клінічного обстеження) достовірно зменшилися фонові депресивні явища, що було підтверджено відповідно до шкал Бека і Гамільтона (BDI/HRSD). Більшість учасників повідомили про поліпшення самопочуття і настрою, нормалізацію сну, зменшення тривоги й загальної слабкості.

Препарат переносився добре, побічних ефектів не спостерігалось. Автори дійшли висновку, що 8-тижневе лікування Прамістаром у відновлювальному періоді після інсульту в осіб із метаболічним синдромом сприяло поліпшенню неврологічного статусу і когнітивних функцій, зменшенню афективних розладів, зниженню частоти й виразності головного болю, запаморочення, а також підвищенню загальної активності та якості самообслуговування.

О.Р. Голик та співавт. (2015) призначали Прамістар або інші препарати хворим, які перенесли ГІІ, для поліпшення когнітивних функцій (контрольна група). Автори звернули увагу, що на тлі приймання Прамістарту спостерігалися вища позитивна оцінка загального самопочуття/пам'яті та нижчий рівень тривоги/дратівливості, ніж у разі застосування інших ліків. У пацієнтів, які приймали Прамістар, після лікування були зафіксовані достовірно кращі результати за шкалою MMSE, ніж у групі контролю (26,54 $\pm$ 0,22 та 24,75 $\pm$ 0,63 відповідно), хоча вихідні рівні істотно не відрізнялися. Дослідники особливо відзначили прогрес за субшкалами «довільна увага» і «короткочасна пам'ять» ($p < 0,05$).

Крім того, серед учасників основної групи виявлено вищий середній бал за батареєю тестів для визначення лобної дисфункції (15,2 $\pm$ 0,81 та 14,40 $\pm$ 0,93 відповідно; $p < 0,05$), покращання результатів тесту малочасного годинника і зростання швидкості мовлення. Ще одним сприятливим впливом Прамістарту була нормалізація біоелектричної активності головного мозку.

Висновки

Таким чином, своєчасний тромболізис і рання реабілітація пацієнтів – основа лікування та вторинної профілактики ГІІ. Ретельно досліджений ноотропний засіб прамірацетам (Прамістар) покращує когнітивні функції та зменшує депресивні прояви у постінсультних пацієнтів. Серед інших сприятливих ефектів препарату Прамістар – поліпшення реологічних властивостей крові, активація мікроциркуляції, підвищення нейропластичності. Додавання Прамістарту до базисної медикаментозної схеми, спрямованої на вторинну профілактику інсультів (антигіпертензивних засобів, статинів, дезагрегантів), дозволяє швидше нормалізувати неврологічний статус, мобілізувати хворого підвищити функції мислення та пам'яті, усунути депресію і поліпшити не лише настрій, але й саме ставлення до лікування. Прамістар підвищує прихильність пацієнта до терапії та його дисциплінованість, роблячи його союзником у нелегкому й тривалому лікувальному процесі.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Т.М. Слободін, д. мед. н., професорка, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

Проблема болю у спині: оптимальні методи лікування спондилоартрозу

Біль у спині (БС) є одним із найчастіших симптомів, з яким хворі звертаються за медичною допомогою, та однією з найпоширеніших причин тимчасової непрацездатності. БС відзначають чи не всі пацієнти будь-яких вікових категорій у той чи інший період життя. Фактором ризику БС, окрім пов'язаної з фізичним навантаженням роботи, є тривале положення сидіючи без періодичних перерв та фізичної активності.

Диференційна діагностика

БС має різноманітну етіологію та клінічні прояви. Під час первинного обстеження пацієнта слід виключити «червоні прапорці», або симптоми небезпеки, для правильного встановлення діагнозу та призначення відповідного лікування. До них відносять: біль уночі й лихоманку, раптові напади болю та пульсуючий біль, втрату маси тіла й субфебрилітет, травми спини та інші грубі неврологічні прояви. Існують також умовно «жовті прапорці», чи симптоми відносної небезпеки: тривога, депресивний настрій, дистрес тощо.

Спондилоартроз — захворювання хребта, яке виникає внаслідок дистрофічних змін фасеткових суглобів (звідси синонім спондилоартрозу — фасетковий синдром). Характерними симптомами є постійний БС і порушення рухливості в ураженому місці. Спондилоартроз слід диференціювати з пухлинами, патологією внутрішніх органів, метастазами у хребеті, переломами та ревматологічними хворобами (для останніх характерні біль після відпочинку, ранкова скутість).

Також ретельної уваги потребує діагностика причин неспецифічного болю у спині (НБС), серед яких (Balague et al., 2012):

- залучення до патологічного процесу м'язів (м'язово-тонічний та міофасціальний синдроми);
- спондилоартропатія (рефлекторні синдроми та функціональне блокування фасет);
- патологія міжхребцевого диска з/без корінцевого ураження (рефлекторні та компресійні синдроми).

Важливо пам'ятати, що морфофункціонально фасеткові суглоби шийного відділу несуть 17% навантаження на спину. Вони відіграють роль похилих площин, що забезпечують рухи ший вперед та назад. У поперековому відділі фасетки масивніші, орієнтовані під кутом, при цьому верхня частина ніби «вкладена», як гніздо, у нижню. Вони стабільніші проти ротації та чинять опір вертикальній компресії. Меніски нагадують меніски коліна.

Критерії фасеткового синдрому та патогенетичні основи для його формування

Серед критеріїв фасеткового синдрому варто відзначити згадженість поперекового і шийного лордозу, візуалізацію ротації або викривлення хребта при здійсненні рентгенографічних досліджень, больові відчуття, що пов'язані з ротацією та розгинанням хребта. Фасетковий синдром може мати латералізований або дифузний характер, при цьому іррадіація болю — не нижче коліна. Також для нього характерні ранкова скутість і біль після відпочинку; біль посилюється у статичних положеннях, зменшується ж він при рухах, що нагадує ревматологічну патологію.

Пружинний тест великими пальцями вздовж хребта є диференційно-діагностичним для уточнення діагнозу фасеткового (локальний біль) і корінцевого синдромів (іррадіація болю в руку). Діагностичним тестом при фасетковому синдромі є також виконання суглобової блокади з анестетиками (*exjuvantibus*), в результаті якої відчувається зменшення больового синдрому.

- Патогенетичні основи для формування фасеткового синдрому:
- дегенерація диску (дегідратація, зниження висоти);
 - зношування суглоба, що призводить до запалення, дегенеративних змін у хрящовій тканині суглобових поверхонь, розростання кісткових крайових тканин, звуження суглобової щілини;
 - наявність дегенеративних змін може не призводити до виникнення больового синдрому, поки не з'являються додаткові чинники.

Діагностична та лікувальна блокада при фасетковому суглобі

Лікувальна блокада фасеткового суглоба — рішення для купірування болю, коли інші методи виявляються неефективними. Лікувальні блокади виконують також за наявності міофасціальних тригерів та дискордикулярного конфлікту. Серед основних показань для блокади — неефективність неінвазивних методів, побічні ефекти фармакотерапії, бажання пацієнта пришвидшити реабілітацію, діагностична мета, нестерпний біль. Проте цей метод не є панацеєю, оскільки тільки 50-65% хворих відчують зменшення больового синдрому. Слід зазначити, що період покращення дуже нестабільний і, залежно від індивідуальних особливостей пацієнтів, може тривати від декількох днів до місяців. Якщо біль не зменшується, повторну блокаду робити не варто.

Блокада та радіочастотна абляція медіальної гілки чутливого корінця — лише методи симптоматичної терапії болю. Вони зменшують больовий синдром, але не впливають на стан фасеткових суглобів та прогресування артриту, не знижують тиск на міжсуглобову щілину, що не відновлює рухів.

Патогенез болю у спині

Основою патогенезу болю є навантаження на фасеткові суглоби під час тривалого перебування у положенні сидіючи, що, у свою чергу, запускає наступні ланки. Це м'язово-тонічний синдром, який викликає механічну іритацию ноцицепторів. При появі тріщин фіброзного кільця виникає неспецифічне запалення у навколишніх тканинах та подразнює дендрити синовертебрального нерва, який іннервує фіброзне кільце. Згодом кільце розривається, та елементи пульпозного ядра виходять за свої межі, після чого приєднується не тільки корінцева компресія, але й автоімунні реакції, що створюють умови для посилення болю та його хронізації. З'являється корінцевий синдром, який потребує негайного звернення до нейрохірурга та проведення лікувальної блокади.

Алгоритм лікування НБС

Зважаючи на умовно виділені, так звані червоні та жовті прапорці, можна виокремити основні стратегії лікування НБС:

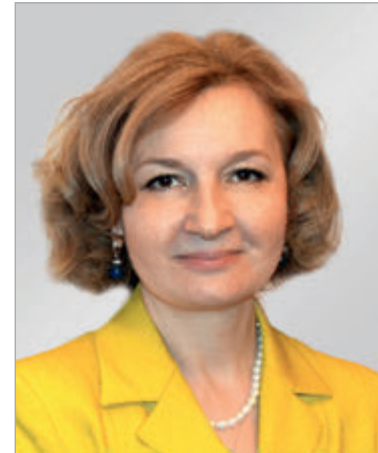
1. Рухова активність, лікувальна фізкультура, рефлексо-терапія для підтримання м'язового корсета.
2. Психологічна допомога, якщо пацієнт має тривожно-депресивні симптоми.
3. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та вітаміни групи В (обов'язковою умовою є щотижневе спостереження за загальним станом пацієнта з метою виключення небажаних побічних ефектів). До комплексної терапії гострого локального болю включають міорелаксанти, блокаду фасеткових суглобів та міофасціальних тригерів. Для лікування хронічного НБС та радикулопатій застосовують габапентиніди, антидепресивні засоби (трициклічні антидепресанти та інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну), радіочастотну денервацію.
4. Хірургічне лікування при НБС використовують у разі різних ускладнень радикулопатій. Проте тривалий больовий синдром не завжди є показанням для оперативного втручання (Rigoard et al., 2014). Абсолютними показаннями для хірургічного втручання є тазові порушення та парез м'язів, що іннервуються ураженим корінцем (синдром кінського хвоста), з-поміж відносних слід відзначити неефективність консервативної терапії протягом трьох місяців. Проте оперативне втручання має низку прогресувальних наслідків, серед яких можна виділити порушення біомеханіки, епідурит, фіброз, міофасціальний синдром, дисфункціональний біль за тривоги та депресії тощо.

Консервативне лікування: нові дані про кардіальні ризики під час застосування НПЗП

А. van Walsem et al. (2015) виконали метааналіз, до якого було загалом включено 176 досліджень (n=146 524): рандомізованих (174), подвійних сліпих (160), багатоцентрових (128) та нерандомізованих (2). Автори порівнювали ефективність, безпеку та переносимість диклофенаку, ібупрофену, напроксену, целекоксибу й еторикоксибу в пацієнтів із болем при остеоартриті (ОА) й ревматоїдному артриті (РА) — 124 і 38 випробувань відповідно, або при комбінації ОА/РА — 14 досліджень. Вік учасників коливався від 17 до 75 років. У більшість досліджень були переважно включені жінки.

Тривалість випробувань варіювала — від 2 до 104 тижнів. Довгострокові періоди спостереження здебільшого були при вивченні безпеки НПЗП та селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (коксибів). У 19 дослідженнях дозволялося використовувати гастропротекторні засоби, якщо це було потрібно пацієнтам, а у 38 — вони були заборонені. Ацетилсаліцилову кислоту хворі мали змогу приймати у 66 випробуваннях на розсуд дослідників.

У 18 дослідженнях брали участь пацієнти з артеріальною гіпертензією. Переважно це були випробування, в яких вивчали профіль безпеки щодо ризику розвитку серцево-судинних патологій, пов'язаних із прийомом НПЗП целекоксибу чи еторикоксибу. В 11 роботах повідомлялося про наявність факторів ризику, асоційованих із безпекою щодо



Т.М. Слободін

шлунково-кишкового тракту (наприклад, із виразкою шлунка в анамнезі), включення у дослідження курців тощо. Загалом 96 випробувань виключали пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в анамнезі.

За результатами метааналізу, диклофенак виявився дієвішим щодо зменшення болю порівняно з целекоксибом, напроксеном та ібупрофеном і мав зіставну ефективність із еторикоксибом. Усі препарати були зіставними щодо ризику серцево-судинних ускладнень: 75-200 мг/добу диклофенаку, 500-1500 мг/добу напроксену, 1200-2400 мг/добу ібупрофену, 100-800 мг/добу целекоксибу та 60-90 мг/добу еторикоксибу.

Шлунково-кишкові ускладнення (верхній відділ) на тлі застосування диклофенаку спостерігалися рідше, ніж при прийомі напроксену й ібупрофену, з однаковою частотою — при лікуванні целекоксибом та вищою, ніж при призначенні еторикоксибу.

Препарат **Аркоксія®**, діючою речовиною якого є еторикоксиб, має низку переваг порівняно з іншими НПЗП. Клінічно доведено, що він діє швидко, має 100% біодоступність, знеболювальний ефект настає менше ніж за 25 хв, а знеболення триває близько 24 год (Malmstrom et al., 2004; Moore et al., 2011). Через 1 год еторикоксиб досягає пікових концентрацій у плазмі крові та спинномозковій рідині, проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Аркоксія® впливає на периферичний та центральний механізм виникнення болю при ОА. Препарат суттєво зменшує локальну (периферичну) і розширену (центральну) сенситизацію, а також ефект часової сумачії болю у пацієнтів з ОА коліна (Arendt-Nielsen et al., 2016).

Ще однією перевагою препарату **Аркоксія®** є нещодавно виявлений хондропротекторний ефект та новий механізм пригнічення болю при захворюваннях суглобів на експериментальній моделі ОА (Wen, 2019). У дослідженні на щурах шляхом перерізання передньої хрестоподібної зв'язки (ACLT) був індукований розвиток ОА коліна. Одна група отримувала еторикоксиб по 6,7 або 33,3 мг/кг перорально тричі на тиждень протягом 12 тижнів поспіль, починаючи з восьмого тижня після ACLT, інша — плацебо. В обох групах було проаналізовано ноцицептивну поведінку та зміну ширини колінного суглоба під час розвитку ОА. Далі було проведено гістопатологічне дослідження хряща. Також був виконаний імуногістохімічний аналіз із метою вивчення впливу еторикоксибу на експресію трансформуючого фактора росту бета (TGF-β) та фактора росту нервів (NGF) у хондроцитах суглобового хряща.

Згідно з отриманими результатами, на тлі застосування еторикоксибу порівняно із плацебо сповільнювалося прогресування патологічного процесу, знижувався рівень ноцицепції. Використання еторикоксибу пригнічувало експресію NGF, який при ОА призводить до патологічної іннервації аневального суглобового хряща та виникнення периферичної сенситизації (а отже, до збільшення больових відчуттів), що вказує на новий механізм знеболюючої дії цього НПЗП. Також застосування еторикоксибу сприяло збільшенню експресії TGF-β, що свідчить про хондропротекторний ефект.

Отримані експериментальні дані про вплив еторикоксибу на розвиток ОА периферичних суглобів можна певним чином розширити і на спондилоартроз, який по суті являє собою ОА фасеткових суглобів. Таким чином, препарат **Аркоксія®** може розглядатися як препарат вибору серед НПЗП при БС, зокрема спондилоартрози.

Сучасні аспекти діагностики та лікування хворих на хронічну ішемію мозку

У жовтні 2020 року в онлайн-режимі відбувся науково-практичний симпозиум із міжнародною участю «Нові моделі та технології надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги». Серед найактуальніших питань сучасної медицини були, зокрема, розглянуті аспекти етіопатогенезу, діагностики й терапії хронічної ішемії мозку (дисциркуляторної енцефалопатії, ДЕ) та її важливої складової – хвороби малих судин головного мозку (ХМС), надання допомоги пацієнтам із мозковим інсультом і деменцією, а також проблеми, пов'язані зі старінням.

Сучасний погляд на патогенез і терапію пацієнтів із хронічною ішемією мозку



Тамара Сергіївна Міщенко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, розглянула сучасні

аспекти етіопатогенезу, діагностики й лікування ДЕ. Як зазначила лекторка, за даними МОЗ, в Україні на цю недугу страждають більш ніж 2 млн осіб.

Термінологія: розмаїття і розбіжності

Термін ДЕ запропонували ще у 50-х рр. минулого століття Е.В. Шмідт та Г.А. Максудов. ДЕ було визначено як стан, що проявляється прогресуючими багатоосередковими розладами функцій головного мозку, зумовлений хронічною судинною мозковою недостатністю та/або повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу.

Як відомо, критеріями ДЕ є наявність:

- клінічних ознак ураження мозку: неврологічних, когнітивних, емоційно-ефективних, що підтверджені психодіагностичними та психопатологічними методами;
- серцево-судинного захворювання (ССЗ), як-от атеросклероз, артеріальна гіпертензія тощо, виявленого за анамнезом та інструментально;
- причинно-наслідкового зв'язку між клінічними ознаками ураження мозку та ССЗ;
- структурних змін мозку за даними нейровізуалізації – комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку;
- клінічних та параклінічних ознак прогресування цереброваскулярної недостатності.

Невизначеність діагностичних критеріїв ДЕ часто призводить до гіпердіагностики. Тож досить часто під маскою ДЕ можуть «ховатися» хвороби Альцгеймера та Паркінсона, деменція з тільцями Леві, лобно-скоронова деменція, нормотензивна гідроцефалія, доброякісне позиційне запаморочення, вестибулопатія, порушення з боку емоційної сфери, головний біль напруження.

Варто зауважити, що терміну «дисциркуляторна енцефалопатія» немає у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), натомість йому відповідають «церебральний атеросклероз», «прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія» (хвороба Бінсвангера), «гіпертензивна енцефалопатія», «хронічна ішемія мозку», «легкі когнітивні розлади», «органічний емоційно-лабільний розлад». Термін «хронічна ішемія мозку» прийшов на зміну терміну ДЕ.

Хронічна ішемія мозку – хронічна прогресуюча форма цереброваскулярної недостатності, що пов'язана із дрібно-осередковим або дифузним ураженням головного мозку та проявляється комплексом неврологічних і нейропсихологічних розладів (Левін, 2010).

Отже, сучасним тенденціям більше задовольняє термін «хронічна ішемія мозку».

Етіологія та патогенез

Етіологічними факторами хронічної ішемії мозку є артеріальна гіпертензія, хвороби серця (миготлива аритмія, ваді серця, серцева недостатність), атеросклероз та ССЗ, а також метаболічний синдром і цукровий діабет (ЦД). При цьому ризик розвитку хронічної ішемії мозку збільшується при коморбідній патології.

Своєю чергою до факторів ризику хронічної ішемії мозку належать похилий вік, генетичні фактори, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, церебральна амілоїдна ангіопатія, запалення та імунна патологія, колагеноз вен, пострадіаційна ангіопатія, недостатня тривалість сну (Pantoni, 2014).

Патогенетичними механізмами розвитку хронічної ішемії мозку є (Дамулін, 2004; Міщенко, 2012; Pantoni et al., 2014; Левін та співавт., 2018):

- порушення функціонування нейроваскулярних одиниць (об'єднання у загальну функціональну одиницю нейронів, астроцитів та клітин дрібних судин);
- порушення авторегуляції мозкового кровотоку та цілісності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ);
- ендотеліальна дисфункція;
- гіперперфузія головного мозку.

У генезі розвитку всіх неврологічних, когнітивних, підкріжових синдромів лежать порушення трансмітерних систем, зокрема синтезу дофаміну, ацетилхоліну, норадреналіну та серотоніну.

Клінічні ознаки

Симптомами хронічної ішемії мозку є поєднання неврологічних порушень із когнітивними та психоемоційними розладами. Хворі скаржаться на головний біль, головокружіння, шум у вухах, тривожність, зниження пам'яті, порушення сну. Також мають місце порушення ходи: так звана обережна хода, короткі кроки, труднощі ініціації ходьби, тупотіння, «заліпання» до підлоги, «хода лижника», порушення підтримки рівноваги, падіння. Для хронічної ішемії мозку характерні наростання емоційно-афективних порушень, повільно прогресуючий когнітивний дефіцит, поступова поява порушень координації та ходи, темпу та ритму рухів, синдром паркінсонізму, пірамідний,

псевдобульбарний синдроми, порушення контролю за функцією тазових органів.

Облігатною ознакою хронічної ішемії мозку є нейрокогнітивні порушення, а саме дефіцит уваги, неспроможність до концентрації; дезорієнтація в обстановці, що змінюється; погіршення пам'яті, уповільнення мислення, звуження кола інтересів. Виділяють такі типи перебігу хронічної ішемії мозку, як повільно-прогресивний (класичний) – 70%, швидкопрогресивний (галопуючий) – 20%, ремісивний (шубоподібний) – 10%.

Медикаментозна

та немедикаментозна терапія

Діагностика хронічної ішемії мозку передбачає проведення клініко-неврологічного, психодіагностичного, інструментального та лабораторного досліджень, а також методів нейровізуалізації (КТ, МРТ).

Мета лікування хворих на хронічну ішемію мозку полягає у зниженні ризику розвитку мозкового інсульту та деменції, підвищенні якості життя.

Принципи терапії хронічного цереброваскулярного захворювання передбачають:

- корекцію факторів ризику;
- лікування соматичної патології;
- поліпшення мозкової перфузії;
- вплив на ендотеліальну дисфункцію;
- профілактику повторних тромбоемболічних ускладнень;
- лікування неврологічних симптомів та синдромів;
- корекцію емоційних порушень;
- нейропротективну терапію.

Актуальним медичним, фармакологічним і соціальним завданням лишається відновлення та збереження когнітивних функцій у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями.

Відомо, що фактор росту нервової тканини (NGF) відновлює зв'язки нейронів після ішемічного пошкодження мозку. Серед безлічі засобів та природних факторів увагу дослідників вже давно привертають базидіоміцети як джерело речовин, що збільшують у мозку вміст нейротрофінів (NGF, нейротрофічного фактора головного мозку, нейротрофіну-3).

До останніх належить екстракт геріцію гребінчастого (*Hericum erinaceus*), діючою речовиною якого є дитерпенноїд еринацин, що виявляє біологічну активність як потужний стимулятор синтезу NGF та може бути корисним для лікування нейродегенеративних розладів і периферичної невропатії (Li et al., 2018). Збільшення вмісту NGF після використання еринацину зафіксовано, зокрема, в гіпокампі, що страждає від хронічної ішемії, та у ретикулярній формації (рис. 1). Еринацин зменшує гліальну активацію і розвиток апоптозу в гіпокампі, а також корі головного мозку (Tzeng, 2016).

Цebroфіт компанії «Крео Фарм» – комплекс ериноцинів грибного походження з низькою молекулярною масою, при створенні якого було використано екстракт *Hericum erinaceus* (2 капсули екстракту відповідають 3 г оригінального *Hericum erinaceus*). Він збільшує синтез NGF у пацієнтів із цереброваскулярною недостатністю та сприяє відновленню руху, поліпшенню пам'яті, а також зменшує прояви запаморочення.

Натепер продемонстровано ефективність **Цebroфіту** (*Hericum erinaceus* *muscelium*) при хворобі Альцгеймера, зниженні когнітивного дефіциту, тривожі та депресії при хворобі Паркінсона, а також у хворих із цереброваскулярними захворюваннями (Zhang et al., 2016; Lee et al., 2020).

Cebrofit

Hericum erinaceus 150mg

ПОСИЛЮЄ СИНТЕЗ ФАКТОРА РОСТУ НЕЙРОНІВ NGF

Створений для сприяння:

- спраутингу та відновлення зв'язків нейронів^{1,2,3}
- покращення пам'яті та мислення⁴
- зменшення наслідків ішемії мозку⁵

Одна капсула Цebroфіта містить: активні інгредієнти: 150mg екстракта (10:1) геріція гребінчастого (*Hericum erinaceus*); допоміжні речовини: крохмаль картопляний; склад капсули: желатин. Без ГМО. Харчова (поживна) цінність на 100 г продукту: білки – 22,5 г; жири – 0,2 г; вуглеводи – 70 г. Енергетична цінність (калорійність) на 100 г продукту: 1556 кДж / 372 ккал. Рекомендації щодо застосування: Цebroфіт може бути рекомендований лікарем в раціонах дієтичного харчування як додаткове джерело біологічно активних речовин природного походження: полісахаридів, ароматичних речовин і терпеноїдів (еринацину, геріцину, бета-Д-глюкану, ергостеролу, похідних цитану та інших) на фоні медикаментозного лікування гострого та/або хронічного порушення кровообігу мозку, станів гіпоксії та/або ішемії мозку, а також їх наслідків. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. *Hericum erinaceus* – істинний лікарський гриб – базидіоміцет, має широкий спектр позитивного впливу на діяльність органів і систем людини, включно імунну, травну і нервову. 2 капсули Цebroфіту містять кількість екстракту *Hericum erinaceus* що еквівалентна 3 г сухого порошку і геріція гребінчастого. Перед початком застосування рекомендована консультація лікаря. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: жувати до 1 капсули 2 рази на день до прийому їжі протягом 1-3 місяців. Капсулу проковтнути цілою та запити водою або висипати вміст капсули в їжу або воду. Підходить для тривалого використання. Посилос синтез фактора росту нейронів. Курс та термін споживання визначає лікар індивідуально. Не слід перевищувати рекомендовану добову дозу. Застереження при застосуванні: підвищена чутливість до окремих компонентів продукту. Не рекомендовано вживати продукт при вагітності, в період годування груддю та дітям до 3 років. Використати капсулу відразу ж після її виділення з бістера. При одночасному застосуванні з будь-якими лікарськими засобами рекомендована попередня консультація лікаря. Не є лікарським засобом. Форма випуску: 10 капсул в бістері; 3 бістера в картонній коробці. Маса нетто 1 капсули: 446 мг ± 5 %. Вжити доз: вказано на упаковці. Строк придатності: 3 роки. Номер партії: вказано на упаковці. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці при температурі до 25 °С, у сухому та недоступному для дітей місці. Виробник: TEREZIA COMPANY. На ввезі 997/14, 141 00 Прага 4, Тел.: +420 261 221 277 / TEREZIA COMPANY, Na pávř 997/14, 141 00 Prague 4, Tel.: +420 261 221 277, e-mail: info@terezia.eu; www.terezia.eu. Імпортёр: ТОВ «КРЕО ФАРМ ПРОМОУШН», вул. Ярославів Вал, 13/25, 01054, Київ, Україна, тел.: +380 (044) 501-02-01.

Цей носій інформації призначено тільки фахівцям охорони здоров'я. Детальна інформація про характеристики, властивості і можливі ефекти компонентів дієтичної добавки Цebroфіт міститься у листку-вкладці та переліку інформаційних посилань.

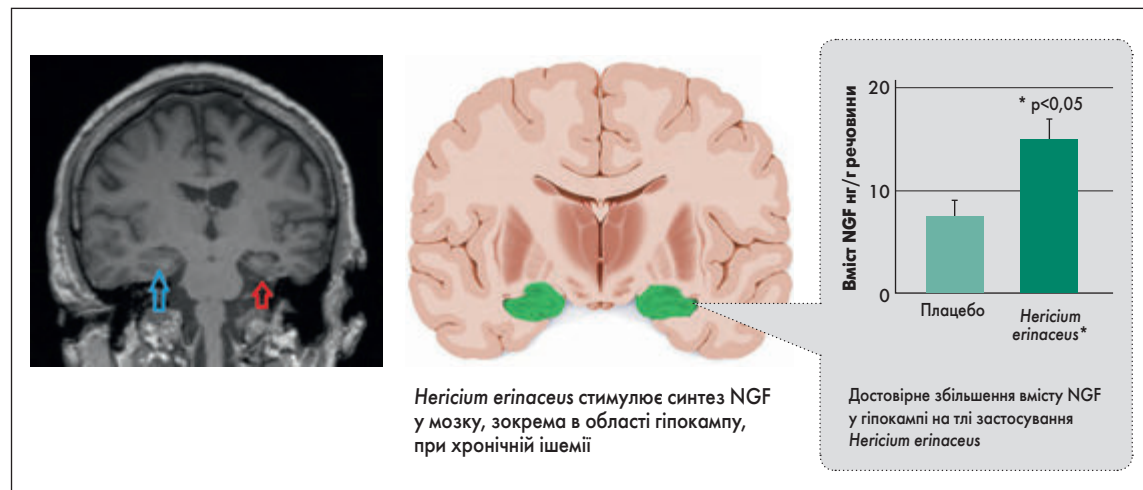


Рис. 1. Збільшення вмісту NGF у гіпокампі осіб із хронічною ішемією мозку при лікуванні препаратом Цеб्रोфіт

Адаптовано за M. Shimbo et al., 2005.

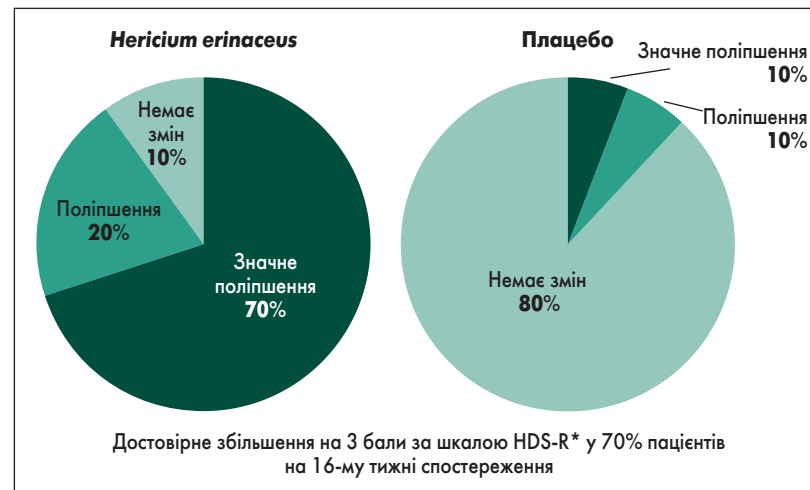


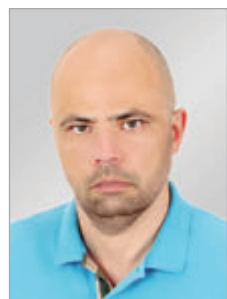
Рис. 2. Значне поліпшення когнітивних функцій у пацієнтів при лікуванні препаратом Цеб्रोфіт

Адаптовано за K. Mori et al., 2009.

Поліпшення когнітивних функцій спостерігається вже на другому тижні його застосування. У хворих після ішемічного інсульту **Цеб्रोфіт** знижує ризик інвалідації та зменшує залежність від сторонньої допомоги. У пацієнтів із цереброваскулярними патологіями при застосуванні дози, еквівалентної 2 капсулам **Цеб्रोфіту**, після двох місяців лікування достовірно поліпшуються рухова функція, пам'ять та координація (рис. 2) (Mori et al., 2009).

Своєю чергою немедикаментозні методи лікування осіб із хронічною ішемією мозку передбачають заходи для підвищення когнітивного резерву (когнітивні тренінги, розвиток соціальних зв'язків, зниження рівня депресії, розумові та фізичні вправи), тренування утримання балансу та запобігання падінням, психо-, арома-, музико-, арт-терапії, застосування масажних технік, організацію повсякденної активності, середземноморську дієту тощо (Livingston et al., 2017).

Хвороба малих судин головного мозку: що нам відомо?



Владислав Миколайович Мішенко, д. мед. н., керівник відділу судинної патології та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків), присвятив свою доповідь особливостям патогенезу, діагностики та лікування хвороби малих судин (ХМС) головного мозку.

Як зазначив спікер, терміном «хвороба малих судин» позначають групу патологічних процесів різної етіології, що супроводжуються пошкодженням дрібних перфоруємих артерій, артеріол, венул та капілярів, які забезпечують кровопостачання глибоких структур головного мозку (Pantoni et al., 2014; Charidimou, 2015).

Етіопатогістологічна класифікація ураження малих судин головного мозку визначає шість типів (Thompson et al., 2009; Wardlaw et al., 2013):

- тип 1: артеріолосклероз (при ураженнях дрібних судин, пов'язаних із віком і судинними факторами ризику);
- тип 2: спорадична і спадкова церебральна амілоїдна ангіопатія;
- тип 3: спадкові та генетичні захворювання дрібних судин, відмінні від церебральних амілоїдних ангіопатій (церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією, хвороба Фабрі тощо);
- тип 4: ураження дрібних судин, пов'язані із запаленням та імунною патологією (гранулематоз Вегенера, васкуліт нервової системи, синдром Шегрена та ін.);
- тип 5: колагеноз вен;

- тип 6: інші захворювання дрібних судин — неамілоїдна мікровазкулярна дегенерація при хворобі Альцгеймера, пострадіаційна ангіопатія.

До патогістологічних особливостей ХМС належать ліпогліаліоз, мікроаневризми в ділянці таламуса, фібриноїдний некроз, мікроатерома.

Чинники ризику

Чинниками ризику ХМС є похилий вік, генетичні фактори, артеріальна гіпертензія (АГ), атеросклероз, церебральна амілоїдна ангіопатія, запалення та імунна патологія, колагеноз вен, пострадіаційна ангіопатія (Dichgans, 2007). Серед основних факторів судинного ризику варто відзначити такі, як АГ (>140/90 мм рт. ст.), дисліпідемія, цукровий діабет (ЦД), фібриляція передсердь, метаболічний синдром, куріння, підвищений рівень креатиніну, знижена швидкість клубочкової фільтрації, інфаркт міокарда в анамнезі, ураження периферичних артерій, апное уві сні тощо (Nara et al., 2009).

Діагностика

Оскільки дрібні судини поки що неможливо візуалізувати *in vivo*, основним методом визначення цієї патології є нейровізуалізація. З-поміж діагностичних методів слід відзначити магнітно-резонансний (МРТ) і комп'ютерну томографію головного мозку, клініко-неврологічне обстеження, ультразвукову доплерографію судин голови та ший, а також біохімічні дослідження.

Одним із нейрорадіологічних маркерів ХМС є симптомні та безсимптомні (німі) лакунарні інфаркти. «Німі» інфаркти мозку мають розмір від 3 до 15 мм у діаметрі та виявляються при проведенні нейровізуалізації або посмертно, але клінічно не проявляються ознаками гострого порушення мозкового кровообігу (Yoshida et al., 2009). Своєю чергою лакунарні інфаркти мозку — незначні за величиною (менш ніж 1,5 см у максимальному діаметрі), що виникають внаслідок ураження глибоких дрібних пенетруючих гілок основних інтракраніальних артерій та проявляються ознаками симптомного мозкового інсульту.

Також одним із поширених нейрорадіологічних маркерів ХМС є патологія білої речовини, яка зустрічається у 80% осіб білого населення віком >60 років. Гіперінтенсивність білої речовини спостерігається у 2/3 хворих із деменцією та 1/3 осіб із хворобою Альцгеймера (De Leeuw et al., 2011; Isaac et al., 2015).

Широке впровадження у клінічну практику методів нейровізуалізації сприяло зростанню частоти виявлення мозкових мікрокрововиливів — гіперінтенсивних пошкоджень діаметром 2–5 мм на МРТ у режимі градієнтного відлуння або візуалізації. Їхня поширеність становить 5% серед здорових дорослих, 34% — у пацієнтів після ішемічного інсульту та 60% — серед осіб після травматичного внутрішньомозкового крововиливу.

Відомо, що мікрокрововиливи пов'язані з порушенням когнітивних функцій (Greenberg, 2009; Moran, 2011).

Також нейрорадіологічними маркерами ХМС є розширення периваскулярних просторів та церебральна атрофія.

Інші біомаркери

Клінічні дослідження біомаркерів ХМС перебувають на стадії розвитку, при цьому найбільш вивченими вважають нейрональні (як-то глутамат, гомоцистеїн, нейрон-специфічна енолаза, τ-протеїн, N-ацетиласпартат, NR2-пептид, NR2-антитіла) та гліальні (білок S-100β, основний білок мієліну, гліальний фібрилярний білок). Серед неспецифічних маркерів у хворих із ХМС визначають концентрацію протизапальних цитокінів, маркери вродженого імунітету. З огляду на одну із провідних ролей у патогенезі ХМС ендотеліальної дисфункції та системного запалення, рекомендоване визначення С-реактивного білка та деяких інших показників — асиметричного диметиларгініну, простагліну, вітамінів групи В тощо (Jain, 2010; Путиліна, 2017).

З урахуванням важливої ролі АГ у патогенезі ХМС, перспективним є вивчення генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, до складу якої входить низка ферментів, як-от ренін-ангіотензиноген, ангіотензин-перетворювальний фермент, ангіотензин I, II тощо (Cooper et al., 2007).

Клінічні маркери

Часто ХМС розвивається без грубої клінічної симптоматики, але його пізні стадії асоційовані з когнітивним зниженням, високим ризиком деменції та інсульту. Передбачається, що ХМС часто зумовлює виникнення судинної деменції та робить значний внесок у розвиток поєднаної деменції. Відомо, що ХМС є причиною майже 50% інсультів (Norving, 2008).

Основні клінічні маркери ХМС:

- неврологічні розлади (порушення ходи та рівноваги, сфінктерні порушення, екстрапірамідні розлади, мозочкові порушення, псевдобульбарний синдром);
- когнітивні порушення;
- астеничні розлади;
- апатія і депресивні розлади.

Особливостями когнітивних порушень при ХМС є поступовий початок захворювання; часто когнітивні порушення мають латентний характер. Також спостерігається неухильне наростання когнітивного дефіциту. Водночас особливості когнітивних порушень багато в чому залежать від локалізації та кількості «німих інфарктів». Зокрема, переважають лобно-підкірковий профіль деменції з раннім розвитком регуляторних, когнітивних, емоційних та поведінкових порушень, зокрема депресії та апатичних розладів; до того ж нові осередки підсилюють когнітивний дефіцит. Когнітивні порушення поєднуються з підкірковим, пірамідним, вестибуло-атактичним та іншими синдромами (Norving, 2008).

Натепер описано понад 25 синдромів, що супроводжуються лакунарними інфарктами мозку. Найчастіше зустрічаються такі варіанти: чисто руховий (50%), сенсомоторний за гемітипом (35%), атактичний геміпарез (10%), чисто сенсорний (5%) (Путиліна, 2019).

Клінічні наслідки

Наслідками ХМС можуть бути деменція (судинна та нейродегенеративна) та мозковий інсульт. Факторами ризику розвитку деменції у хворих на ХМС є вік, ЦД 2-го типу, наявність множинних вогнищ німих інфарктів міокарда, їхня локалізація у базальних гангліях, патологія білої речовини головного мозку, ознаки виразної церебральної атрофії, мікрокрововиливи (Bernick et al., 2001).

Хвороба Альцгеймера та ХМС мають загальні чинники ризику та разом призводять до зниження когнітивних функцій і розвитку деменції (Dichgans et al., 2012). Клінічні відмінності хвороби Альцгеймера від судинних когнітивних порушень або судинної деменції залишаються поки що розпливчастими.

Наявність у хворого ХМС підвищує ризик симптомного інсульту в 2–4 рази (Sleffens et al., 2002).

Факторами ризику симптомного мозкового інсульту у хворих на ХМС є АГ із порушенням циркадного ритму та недостатнім зниженням артеріального тиску вночі, наявність ≥3 чинників судинного ризику чи їхній незадовільний контроль, патологія білої речовини мозку, нерегулярне приймання ліків (Мішенко, 2016).

Стратегія лікування

Стратегія терапії осіб із ХМС передбачає виявлення та корекцію факторів судинного ризику, поліпшення мозкової гемодинаміки, профілактику тромбоутворення, вплив на ендотеліальну дисфункцію, корекцію неврологічних симптомів та синдромів, а також лікування когнітивних порушень.

Для зменшення когнітивної дисфункції застосовують інгібітори ацетилхолінестерази (донепезил, галантамін, ривастигмін та ін.), антиоксиданти (вітамін Е, селегілін тощо), протизапальні засоби, антагоністи рецепторів N-метил-D-аспартату (мемантин), інші препарати (церебролізин, цитиколін, ніцерголін, екстракт гінкго білоба, пірацетам, німодипін, вінкамін). Також доцільним є застосування засобів геріцію гребінчастого (*Herіcium erinaceus*), який достовірно поліпшує когнітивні функції (Mori et al., 2008).

Цеб्रोфіт компанії «Крео Фарм», 1 капсула якого містить 150 мг екстракту (1:10) *Herіcium erinaceus*, сприяє збільшенню вмісту факторів росту нервової тканини, зокрема в гіпокампі, який страждає при хронічній ішемії. В результаті його застосування відбуваються поліпшення пам'яті, мислення та зменшення наслідків ішемії головного мозку.

Підготувала **Олександра Демецька**



Roche

Roche

Нейроімунологія

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я.

Підготовлено при інформаційній та фінансовій підтримці ТОВ «Рош Україна»

Повідомити про побічні явища під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість лікарського засобу ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com

Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com

ТОВ «Рош Україна»

04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 33.

Тел.: +380 (44) 354-30-40, факс: +380 (44) 354-30-41.

www.roche.ua

M-UA-00000067

Діагностичні критерії хвороб спектра оптиконевромієліту

Оптиконевромієліт (ОНМ) – це запальне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), асоційоване з аутоімунним запаленням та ураженням спинного мозку. Раніше ОНМ вважали однією з форм розсіяного склерозу (РС) зі злоякісним перебігом, проте наразі він визнаний окремою клінічною одиницею через унікальні імунологічні особливості. Адже у головному мозку осіб із ОНМ можуть бути виявлені вогнища демієлінізації, відмінні від таких при РС. Американська академія неврології (AAN) скликала міжнародну групу з діагностики оптиконевромієліту, до якої увійшли 18 експертів із дев'яти країн. На основі консенсусу, ґрунтовного аналізу систематичних оглядів літератури та електронного опитування були розроблені оновлені діагностичні критерії ОНМ. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення цього документа, опублікованого у виданні *Neurology* (2015; 85: 177-189).

Етіологія та патогенез

Ще 1894 р. було зроблено спробу виділити ОНМ в окрему нозологічну форму як хворобу Девіка (Jarius, Wildemann, 2013). Однак основним досягненням стало відкриття 2004 р. наявності в більшості пацієнтів із ОНМ високоспецифічних для захворювання сироваткових антитіл проти білка сімейства водних каналів аквапорину-4 (AQP4) – AQP4-імуноглобулінів G (IgG), для яких характерний патогенний потенціал (Lennon et al., 2005; Papadopoulos et al., 2012). AQP4 виявляється у всій ЦНС, але переважно в зорових нервах і спинному мозку, що пояснює його безпосередню роль у формуванні клінічної картини ОНМ. Доказом участі AQP4-IgG у патогенезі захворювань спектра ОНМ слугують майже абсолютна специфічність і кореляція з активністю захворювання, вищою часткою рецидивів і тяжчим перебігом порівняно з такими у серонегативних пацієнтів. Тож дане відкриття сприяло глибшому розумінню клінічного та нейровізуалізаційного різноманіття спектра оптиконевромієліт-асоційованих розладів (Wingerchuk et al., 2006).

У 2006 р. AQP4-IgG як серологічний маркер хвороби був включений до переглянутих діагностичних критеріїв ОНМ. А вже 2007 р. ввели новий термін «хвороби спектра оптиконевромієліту» (ХСОНМ), наявність якого підтверджують шляхом серологічного тестування для виявлення AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів з обмеженими чи первинними формами ОНМ. Це можуть бути, наприклад, перше загострення поздовжньо поширеного поперечного мієліту (ППМ) або рецидивний чи двобічний неврит зорового нерва з високим ризиком загострень у майбутньому (Wingerchuk et al., 2007).

В основі ХСОНМ лежить аутоімунний процес, що починається з активної продукції специфічних антитіл на периферії з подальшим їх проникненням через гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуванням з білком AQP4. Основні клінічні прояви, що свідчать про розвиток ХСОНМ із наявністю AQP4-IgG, включають клінічні синдроми або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), що стосуються зорового нерва, спинного мозку, задньої ділянки (*area postrema*) дорзальної поверхні довгастого мозку, інші прояви у стовбурових, дієнцефальних структурах тощо. Крім того, термін ХСОНМ охоплює AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів із супутніми аутоімунними захворюваннями, як-от системний червоний вовчак або синдром Шегрена, а також оптико-спінальний, або азійський РС.

На сьогодні, зокрема, уточнення потребують такі питання: чи є відмінні риси ОНМ у дитячому віці; поточне значення терміну «оптико-спінальний РС» та можливість визначення монофазного ОНМ. До того ж стратегії лікування для запобігання загостренням при ОНМ та РС відрізняються. Наявні дані, що певні методи імунотерапії при РС є обтяжливими щодо ОНМ, тож це вказує на необхідність раннього й точного діагностування (Kimbrough et al., 2012; Kleiter et al., 2012; Min et al., 2012; Papeix et al., 2007).

Клінічна картина

У 2015 р. експертна група підтвердила рішення про уніфікацію термінів ОНМ та ХСОНМ, використовуючи останній для позначення всіх патологій, що входять до цього кола. Адже клінічна картина ХСОНМ може нагадувати таку РС, проте є відмінності, що стосуються перебігу і прогнозу, та й лікувальна тактика при цих хворобах також має свої особливості.

З огляду на вищий ступінь діагностичної невизначеності та потенційну гетерогенність серонегативного ХСОНМ, були розроблені консенсусні критерії (клініко-лабораторні, радіологічні) для ХСОНМ з та без AQP4-IgG. Діагноз ХСОНМ може бути встановлений у хворих без антитіл до AQP4 чи проведення серологічного тестування, особливо якщо потрібна ургентна терапія (Kitley et al., 2014). Номенклатура допускає подальшу модифікацію на основі потенційного відкриття та валідації інших біомаркерів у серонегативних хворих з AQP4-IgG, які мають типові клінічні синдроми ХСОНМ.

У незначної частини пацієнтів ХСОНМ виникає внаслідок пошкодження мієлінолігдендротитарного глікопротеїну (MOG) – специфічного білка мієліну ЦНС, що належить до суперсімейства імуноглобулінів. Незважаючи на те що ХСОНМ і MOG-IgG-синдроми мають багато подібних клінічних проявів, вони є самостійними формами з чітко вираженими патофізіологічними механізмами і гістопатологічними особливостями (Kitley et al., 2012, 2014; Sato et al., 2014). Раніше вважалося, що антитіла MOG-IgG переважно залучені у патогенез РС. Однак на підставі останніх досліджень показано, що MOG-IgG виявляються здебільшого при ХСОНМ, за AQP4-IgG-серонегативного статусу (Jarius et al., 2013; Waters et al., 2012).

Таким чином, встановлено, що у деяких AQP4-IgG-серонегативних пацієнтів із клінічними та нейровізуалізаційними характеристиками ХСОНМ механізми, що лежать в основі розвитку хвороби, різняться. Роль MOG або інших антитіл у патогенезі захворювання лишається невизначеною (Marignier et al., 2013). Тож розроблена експертною групою номенклатура передбачає включення випадків ХСОНМ, пов'язаних з іншими підтвердженими біомаркерами (наприклад, ХСОНМ зі специфічними аутоантитілами).

Діагностичні критерії ХСОНМ для дорослих пацієнтів

Розроблені консенсусні діагностичні критерії дозволяють діагностувати ХСОНМ при виявленні AQP4-IgG та принаймні 1 із 6 основних клінічних проявів. Кожний із них стосується 1 із 6 областей ЦНС, як-от зоровий нерв, спинний мозок, задня ділянка дорзальної поверхні довгастого мозку, стовбур мозку, проміжний або головний мозок (Matiello et al., 2008; Kremer et al., 2014; Kim et al., 2011; Magana et al., 2009). Деякі клінічні прояви є чітким свідченням розвитку ХСОНМ: неврит зорового нерва, синдром спинного мозку (повний, а не частковий розрив), особливо з пароксизмальними тонічними спазмами, та синдром *area postrema* (Misu et al., 2005; Ariwattanakul et al., 2009). Клінічна оцінка досі є важливою, адже жодна клінічна, серологічна чи радіологічна знахідка не є патогномонічною та, водночас, не виключає діагнозу.

Були визначені такі діагностичні критерії ХСОНМ з AQP4-IgG (Wingerchuk et al., 2015):

«Червоні прапорці», що сигналізують про наявність потенційних альтернативних діагнозів

Клінічні прояви / лабораторні дані

1. Прогресивний перебіг (наростання неврологічного дефіциту, не зумовлене загостреннями, можливий РС)
2. Нетипова швидкість розвитку загострення: менш ніж 4 год (можливі ішемія / інфаркт спинного мозку), безперервне погіршення протягом більш ніж 4 тижні (ймовірні саркоїдоз або пухлина)
3. Частковий поперечний мієліт, особливо за відсутності на МРТ ознак ПРПМ (можливий РС)
4. Наявність у цереброспінальній рідині олігоклональних смуг (за оптикомієліту олігоклональні смуги виявляються менш ніж у 20% випадків, тоді як за РС – більш ніж у 80%)

Коморбідні стани, які проявляються неврологічними синдромами, що імітують ХСОНМ

1. Саркоїдоз, діагностований чи передбачуваний на підставі клінічних, радіологічних або лабораторних знахідок (наприклад, збільшення лімфатичних вузлів середостіння, лихоманка і нічне потовиділення, підвищення в сироватці крові рівня ангіотензинперетворювального ферменту або рецепторів інтерлейкіну-2)
2. Злоякісна пухлина, діагностована або передбачувана на підставі клінічних, радіологічних або лабораторних даних, лімфома, паранеопластичне захворювання (як-от мієлопатія і невропатія зорового нерва, асоційовані з антитілами до білка-медіатора відповіді на колапсин-5,

1. Принаймні один основний клінічний прояв.
2. Позитивний тест на AQP4-IgG з використанням найбільш інформативного доступного методу виявлення антитіл (настійно рекомендований метод клітинного аналізу).

3. Виключення альтернативних діагнозів.

Діагностичні критерії ХСОНМ без AQP4-IgG або за невідомого статусу AQP4-IgG (Wingerchuk et al., 2015):

1. Щонайменше два основні клінічні прояви, що виникають як наслідок одного або декількох клінічних загострень і відповідають усім наступним характеристикам:

- принаймні один клінічний прояв має стосуватися неврити зорового нерва, гострого ПРПМ або синдрому *area postrema*;
- дисемінація у просторі (наявність ≥ 2 різних основних клінічних проявів);
- відповідність додатковим вимогам до МРТ (див. нижче).

2. Негативні результати аналізів на AQP4-IgG із використанням найінформативнішого доступного методу виявлення антитіл, або ж проведення тестування неможливе.

3. Виключення альтернативних діагнозів.

Також були виділені основні клінічні синдроми: оптичний неврит, гострий мієліт, синдром *area postrema* (епізод гикавки або нудоти/блювання, що не пояснюється іншими причинами), гострий стовбуровий синдром, симптоматична нарколепсія або гострий дієнцефальний синдром із типовими для ХСОНМ вогнищами на МРТ, симптоматичний церебральний синдром із типовими для ХСОНМ ураженнями мозку.

Окрім того, робоча група окреслила такі додаткові вимоги до МРТ у AQP4-IgG-негативних пацієнтів та за неможливості дослідження AQP4-IgG (Wingerchuk et al., 2015):

1. Гострий неврит зорового нерва:

- МРТ головного мозку має відповідати нормі або виявляти лише неспецифічні вогнища у білій речовині, або

- у зоровому нерві повинні визначитися гіперінтенсивні вогнища в T2-зваженому режимі або ураження $>1/2$ довжини зорового нерва чи такі, що охоплюють ділянку зорового перехресту, в T1-зваженому режимі з підсиленням ґадолінієм.

2. Гострий мієліт: виявлення на МРТ спинного мозку інтрамедулярного вогнища, що охоплює принаймні три суміжних сегменти (ПРПМ), або локальної атрофії ≥ 3 суміжних сегментів спинного мозку в пацієнтів із наявністю в анамнезі гострого мієліту.

3. Синдром *area postrema*: виявлення вогнищ ураження в дорсальних відділах довгастого мозку / *area postrema*.

4. Гострий стовбуровий синдром: мають спостерігатися вогнища ураження в перпендикулярних відділах стовбура мозку.

Для діагностики ХСОНМ без AQP4-IgG (або якщо серологічний аналіз недоступний) потрібні більш строгі клінічні критерії з додатковими даними нейровізуалізації. Такі особи повинні мати принаймні два різні основні клінічні прояви та інші допоміжні результати МРТ для підвищення діагностичної специфічності.

або дієнцефальний синдром, асоційований з антитілами до мікросомального антигену)

3. Хронічна інфекція, діагностована або передбачувана на підставі клінічних, радіологічних чи лабораторних знахідок (приміром, ВІЧ, сифіліс)

Нейровізуалізаційні характеристики

1. Головний мозок:

- знахідки на T2-зважених зображеннях, типові для РС: вогнища, орієнтовані перпендикулярно поверхні бічних шлуночків («пальці Доусона»); вогнища у нижній скроневій частці, прилеглі до бічних шлуночків; юстакортикальні вогнища, що охоплюють підкіркові U-волокна; кіркові вогнища

візуалізаційні характеристики, що дозволяють запідозрити інші (не РС і ХСОНМ) захворювання: вогнища, які тривалий час (> 3 місяців) виявляються за підсилення ґадолінієм

2. Спинний мозок (знахідки, більш типові для РС, ніж для ХСОНМ:

- вогнища на T2-зважених зображеннях довжиною <3 сегментів
- вогнища на аксіальних T2-зважених зображеннях, розташовані переважно ($>70\%$) по периферії спинного мозку
- дифузні нечіткі зміни сигналу на T2-зважених зображеннях (ідентичні спостережуваним у низці випадків за тривалого або прогресивного РС)

Початок на попередній стор.

Серед трьох найпоширеніших клінічних проявів ХСОНМ має бути наявний принаймні один із таких медичних станів, як неврит зорового нерва, поперечний мієліт (додаткова вимога: виявлення ПРПМ на МРТ) або синдром *area postrema* (додаткова вимога: асоційоване із ним ураження довгастого мозку, підтверджене МРТ) (Misu et al., 2005; Apiwattanakul et al., 2009; Popescu et al., 2011). При двох обов'язкових клінічних проявах, приміром класичному синдрому Девіка з одночасним оптиконевритом та гострому ПРПМ, має спостерігатися одне чи множинні клінічні загострення.

Також експертна група дійшла низки додаткових висновків. По-перше, для встановлення діагнозу ХСОНМ у хворого має відбутися принаймні один окремих клінічний прояв симптомів ураження ЦНС. Хоча безсимптомний серопозитивний статус AQP4-IgG може існувати роками до клінічного виявлення ХСОНМ, природний перебіг хвороби за таких умов вивчений недостатньо. По-друге, діагноз ХСОНМ не є обґрунтованим у безсимптомних пацієнтів із ХСОНМ-подібними ураженнями на МРТ, оскільки очікуваний клінічний перебіг у таких осіб невідомий. По-третє, жодна клінічна характеристика не є патогномонічною для ХСОНМ. Відповідно, один клінічний прояв не є діагностичним, якщо AQP4-IgG не виявлено.

На додаток, жодні клінічні характеристики не можна виключити, але деякі вважаються «червоними прапорцями», які сигналізують про наявність потенційних альтернативних діагнозів. Основні клінічні «червоні прапорці» радше стосуються часової динаміки перебігу хвороби, ніж наявних проявів (Wingerchuk et al., 2007).

Нейровізуалізаційні та нейрофізіологічні дослідження

МРТ головного та спинного мозку являє собою важливий діагностичний інструмент для діагностики демієлінізуювальних захворювань ЦНС. ПРПМ є найспецифічнішою особливістю візуалізації ХСОНМ. Протяжність ураження спинного мозку вважається найбільш характерною рисою ХСОНМ. За вогнищевих змін у разі ХСОНМ часто має місце неоднорідне накопичення контрастної речовини, яке може зберігатися протягом декількох місяців після гострого епізоду (Wingerchuk et al., 1999; Flanagan et al., 2015; Kim et al., 2010).

Поздовжньо поширена атрофія спинного мозку є результатом тяжкого або рецидивного мієліту. У 14% пацієнтів у дебюті захворювання зустрічаються короткі пошкодження

довжиною ≤ 3 хребетних сегментів, які можуть імітувати вогнища, характерні для РС. Нейровізуалізаційна картина ураження зорового нерва різниться при ХСОНМ і РС. Повтовшені, з накопиченням контрастної речовини і протяжні (до половини довжини нерва) вогнища, а також переважно залучення заднього сегмента зорового нерва або хіазми найбільш характерні для ХСОНМ, ніж для РС (Huh et al., 2014; Bourre et al., 2012; Scott et al., 2006).

За попередніми діагностичними критеріями, відсутність специфічних змін на МРТ головного мозку належала до критеріїв діагностики ОНМ. Подальші спостереження показали, що наявність вогнищ у білій речовині головного мозку спостерігається у 60% випадків, причому в 15-20% ці вогнища задовольняють МРТ-критеріям Баркофа. Розташування і форма вогнищ можуть відрізнятися у пацієнтів із РС і ХСОНМ, для яких типовою є локалізація у дорсальних відділах довгастого мозку, дієнцефальній ділянці, глибинних відділах півкуль мозку.

При ХСОНМ частіше, ніж при РС, спостерігаються великі зливні вогнища і довгі, з ознаками набряку, — в мозолистому тілі. Перпендикулярна орієнтація перивентрикулярних

вогнищ більш характерна для осіб із РС і практично ніколи не зустрічається при ХСОНМ. Незважаючи на нібито очевидні відмінності, провести диференціальну діагностику вогнищевих змін у речовині головного мозку при цих станах досить важко (Kim et al., 2010; Matthews et al., 2013; Pittock et al., 2006).

Нейровізуалізаційні ознаки ХСОНМ наведені у таблиці.

Адаптовано за D.M. Wingerchuk et al., 1999.

Таблиця. Нейровізуалізаційні ознаки ХСОНМ	
Ділянка МРТ-дослідження	Нейровізуалізаційні ознаки
Спинний мозок, гостра стадія	- Гіперінтенсивні вогнища ураження в режимах T2, STIR, що охоплюють ≥ 3 сегменти спинного мозку - Переважаюча центральна локалізація вогнища (ураження сірої речовини у 70% випадків) - Контрастне посилення в режимі T1 (без специфічного патерну накопичення контрастної речовини) - Додаткові характеристики: поширення вогнища на стовбур мозку, ознаки набряку (потовщення) спинного мозку, зменшення інтенсивності сигналу в T1-режимі від вогнища, гіперінтенсивного в режимі T2
Спинний мозок, хронічна стадія	Атрофія спинного мозку (з/без фокальної або дифузної зміни сигналу в T2-режимі)
Зорові нерви	Одно-/двобічне ураження зорових нервів або хіазми у вигляді гіперінтенсивних вогнищ у режимі T2 або накопичення контрастної речовини в режимі T1; протяжне ураження, що охоплює більш ніж половину відстані від орбіт до хіазми; характернішим є ураження задньої порції зорових нервів і хіазми
Головний мозок	- Ураження дорсальної частини довгастого мозку (особливо <i>area postrema</i>), часто білатеральні й поширюються з верхнього рівня - Ураження періпендимальної частини стовбура мозку і мозочка, поруч із IV шлуночком - Ураження, що охоплюють таламус, гіпоталамус і періпендимальну ділянку III шлуночка - Великі, одно- або двобічні вогнища, що часто зливаються, у глибоких відділах півкуль головного мозку - Протяжні, дифузні, гетерогенні вогнища ураження мозолистого тіла, часто з ознаками набряку - Протяжні ураження кортикоспінальних трактів із залученням внутрішньої капсули і ніжок мозку - Широкі ураження періпендимальної ділянки, часто з накопиченням контрастної речовини

Висновки

Таким чином, розуміння відмінностей патогенетичних механізмів, клінічного перебігу та методів діагностики ХСОНМ дозволить обирати правильну тактику лікування, поліпшити якість життя і знизити рівень інвалідизації пацієнтів. Експертна група вважає, що оновлені діагностичні критерії ХСОНМ мають допомогти у зазначених терапевтичних кроках та не виключають можливість їхньої модифікації у майбутньому відповідно до подальших наукових досягнень.

Підготувала **Олена Коробка**

3

Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Неврология. Психиатрия.
Психотерапия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

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

На какую тему?

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

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](#)



[t.me/HealthUAcom](#)



[@healthUAcom](#)



**ПОКРАЩЕННЯ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ
У ГОЛОВНОМУ
МОЗКУ¹**

**ПОКРАЩЕННЯ
КОНЦЕНТРАЦІЇ
УВАГИ, ПАМ'ЯТІ
ТА МИСЛЕННЯ¹**

ГІНГКО БІЛОБА



БАРВІНОК МАЛИЙ



ОМЕЛА БІЛА



**СТАБІЛІЗАЦІЯ
ТИСКУ ТА
ЗМЕНШЕННЯ
ГОЛОВНОГО БОЛЮ^{1,2}**



ВІНОКСИН® ФОРТЕ

ПОТРІЙНА СИЛА ДІЇ В ПОКРАЩЕННІ КРОВООБІГУ МОЗКУ

Віноксин® Форте (Vinoxin® Forte)
за ТУ У 10.8-30117001-006:2019

1 капсула містить сухі екстракти: барвінку малого – 10 мг, омели білої – 32 мг, гінгко 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 гінгко білоба (Ginkgo Biloba) 24/6/5 (містить 24 % гінкофлавоноїдів, 6 % терпенолактонів); допоміжні речовини: наповнювачі: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, 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 Віноксин® Форте на систему кровообігу обумовлена сукупним ефектом комбінації натуральних екстрактів барвінку,

омели та гінгко білоба. Біологічно активні речовини рослин, що входять до складу Віноксину® 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 гінгко білоба у складі дієтичної добавки гальмують процеси старіння клітин, сприяють посиленню 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 Віноксин® Форте призначена лише для дорослих.

Особи, що приймають будь-які ліки, повинні вживати Віноксин® 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 хвороби 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 Віноксин® 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
Switzerland

Настанови щодо скринінгу та лікування депресії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом

Пацієнти, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС), за статистикою, мають підвищений ризик розвитку депресії, що є предиктором вищого рівня смертності. Американська академія сімейних лікарів (AAFP, 2019) оновила настанови для лікарів первинної ланки щодо скринінгу та терапії депресії в осіб із ГКС в анамнезі. До вашої уваги представлено огляд цих рекомендацій, опублікованих у виданні American Family Physician (2019 June 15; 99 (12): 786A-786J).

Захворювання серцево-судинної системи є провідною причиною смертності у США, внаслідок яких лише 2014 р. померли близько 600 тис. осіб. Наразі найпоширеніша патологія — ішемічна хвороба серця, яка 2015 р. призвела до смертей 366 тис. осіб (Heron, 2014). Понад 25 млн дорослих у США страждають на захворювання серцево-судинної системи, а понад мільйон осіб щороку госпіталізують із ГКС (Blackwell et al., 2014; CDC, 2017).

ГКС, який визначають як клінічні симптоми, пов'язані з гострою ішемією міокарда, включає нестабільну стенокардію, інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST і без такої. Особи, які страждають на ГКС, мають підвищений ризик несприятливих клінічних результатів, а депресія є важливим предиктором захворюваності та смертності у таких пацієнтів (Romanelli et al., 2002; Barth et al., 2004; Leung et al., 2012).

Після перенесеного ГКС пацієнти мають значущо вищий, ніж у загальній популяції, ризик розвитку розладів психічного здоров'я, зокрема великого депресивного розладу (ВДР) (Williams, 2011). Зазвичай ВДР виявляють у 20% таких пацієнтів, і майже дві третини з них декілька місяців потому все ще мають симптоми депресії (Guck et al., 2001; Thombs et al., 2006; Doyle et al., 2015).

Серед чинників ризику, пов'язаних із розвитком депресії після ГКС: жіноча стать, низький соціально-економічний статус, тип особистості Д (дистресорний) і відсутність підтримки (Naqvi et al., 2007; Martens et al., 2008; Doyle et al., 2015).

На сьогодні для фахівців розроблено численні інструменти щодо скринінгу та діагностики депресії, ефективність яких оцінювали у пацієнтів із ГКС в анамнезі: шкала депресії Бека II (BDI-II), опитувальник щодо здоров'я пацієнта (PHQ), госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS), гериатрична шкала депресії (GDS) (Delisle et al., 2012; McGuire et al., 2013; Bunevicius et al., 2012; Low and Hubley, 2007). Як правило, вони розрізняються за кількістю запитань і системами оцінювання, рівнем грамотності від легкого (3-5-й клас) до середнього (6-9-й клас) і можуть використовуватися як власне пацієнтами, так і під контролем медпрацівника.

Ефективність кожного з цих інструментів було підтверджено у клінічних умовах. Дотепер не з'ясовано, чи слід клініцистам регулярно проводити обстеження на депресію у пацієнтів, які мали в анамнезі ГКС. Рекомендації щодо скринінгу теж різняться.

Так, у деяких зазначено проводити скринінг у плановому порядку, в інших — ні; деякі містять настанови щодо обстеження лише пацієнтів із додатковими чинниками ризику (AAFP, 2009; Thombs et al., 2008; Blumenthal et al., 2009; Williams et al., 2017; Lichtman et al., 2008).

До найпоширеніших засобів фармакотерапії депресії нині належать селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СИЗСН), атипів та трициклічні антидепресанти (ТЦА) (Arroll et al., 2016; Williams et al., 2017; Gartlehner et al., 2017). Серед нефармакологічних методів слід відзначити різні форми психотерапії, аеробні вправи, навчання, управління стресом, транскраніальну магнітну стимуляцію та електроконвульсивну терапію. У дослідженнях ефективності лікування депресії оцінювали такі поліпшені системи надання медичної допомоги, як сумісна терапія, наприклад, системний, багатокомпонентний і груповий підходи, що забезпечують пацієнтам ефективну медичну та профілактичну допомогу (Community Preventive Services Task Force, 2018).

Методи оновлення настанов

До групи експертів увійшли лікарі, які мають досвід у сферах психіатрії, кардіології та сімейної медицини. Оновлений звіт охоплював ключові запитання, його структуру представлено на рисунку (Williams et al., 2017).

Ключове запитання 1: Якою є точність інструментів скринінгу депресії або скринінгових стратегій порівняно із затвердженим стандартним критерієм для хворих на ГКС в анамнезі?

Ключове запитання 2: Якими є порівняльна безпека та ефективність фармакологічних і нефармакологічних методів лікування депресії у пацієнтів після ГКС?

Структура настанов

Експерти переглянули огляд доказових даних Агентства з досліджень і оцінки якості медичного обслуговування (AHRQ) та використали модифіковану версію методології групи з розроблення, оцінювання та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE) для визначення якості кожного результату та загальної сили рекомендацій (AAFP, 2016; Guyatt et al., 2011).

«Сила рекомендацій» відображає упевненість у тому, що бажані ефекти втручання переважають

над небажаними, і ступенем поліпшення пацієнт-орієнтованих результатів, який підтверджують отримані докази.

AAFP надає рекомендації без позначення сили, коли це доцільно (наприклад, ті, які будуть корисними для лікаря, але для яких немає прямих доказових даних щодо підтвердження рекомендації), які зазначено як «такі, що відповідають принципам належної практики» (Guyatt et al., 2011; Guyatt, Schünemann et al., 2015).

Пацієнт-орієнтовані результати були визначені пріоритетними в настановах і включали якість життя, небажані явища, симптоми депресії та результати захворювань серцево-судинної системи. Зокрема, для ключового запитання 1 оцінені результати охоплювали чутливість і специфіку інструментів скринінгу депресії. Наведені рекомендації сформульовані так, щоб відображати силу та спрямованість, якість доказів вказано у дужках.

Рекомендація 1

За рекомендацією AAFP, лікарям слід проводити обстеження на виявлення депресії з використанням стандартизованого інструменту скринінгу в пацієнтів, які нещодавно перенесли ГКС (слабка рекомендація, низька якість доказів). Необхідне додаткове оцінювання для підтвердження діагнозу депресії (принцип належної практики).

AAFP рекомендує проводити обстеження на депресію серед дорослого населення (AAFP, 2016). За негативного результату скринінгу слід виконати повторне оцінювання пацієнта з урахуванням чинників ризику коморбідних станів і життєвих подій.

ГКС — це коморбідний стан, асоційований зі збільшенням захворюваності на депресію; він також може бути значущою життєвою подією (Williams, 2011; Doyle et al., 2015; Guck et al., 2001; Thombs et al., 2006).

Наразі є доступні інструменти для точного обстеження на депресію у пацієнтів після ГКС. У тих, у кого діагностовано депресію, лікування зменшує ознаки її симптомів. AAFP рекомендує клініцистам проводити обстеження на депресію у хворих, які страждають на ГКС, навіть якщо раніше результати скринінгу були негативними.

У попередніх настановах AAFP рекомендувала пацієнтам з інфарктом міокарда проходити скринінг на депресію за допомогою стандартизованого тесту, попри недостатні докази адекватного оцінювання ефективності характеристик скринінгових інструментів (AAFP, 2009).

В оновленому систематичному огляді наведено адекватні доказові дані того, що характеристики ефективності інструментів скринінгу депресії у пацієнтів із ГКС порівнянні з такими для загальної популяції. До огляду брали дані шести спостережних досліджень з оцінювання чотирьох інструментів скринінгу: BDI-II, GDS, HADS та PHQ (BDI-II вивчали у чотирьох із шести досліджень, тобто отримано найбільшу кількість даних для підтвердження її використання в осіб після ГКС).

До шести досліджень загалом було залучено 1755 пацієнтів, поширеність ВДР серед них була порівняно низькою. Так, у п'яти випробуваннях обстеження проводили в умовах стаціонара, а в одному — у центрі кардіореабілітації.

Кожен інструмент можливо застосовувати в амбулаторних умовах. Використання всіх методик забезпечувало загальноприйнятну чутливість, специфічність і прогностичність негативних результатів, але супроводжувалося низькою прогностичністю позитивних наслідків. Тому діагностику рекомендовано проводити двома етапами, із подальшим оцінюванням стану після отримання позитивного результату скринінгу для підтвердження наявності депресії.

Зокрема, дані дослідження BDI-II засвідчили чутливість 90% і специфічність 80%. Незважаючи на те що для BDI-II є найбільша кількість даних, її використання потребує найдовшого часу (5-10 хвилин).

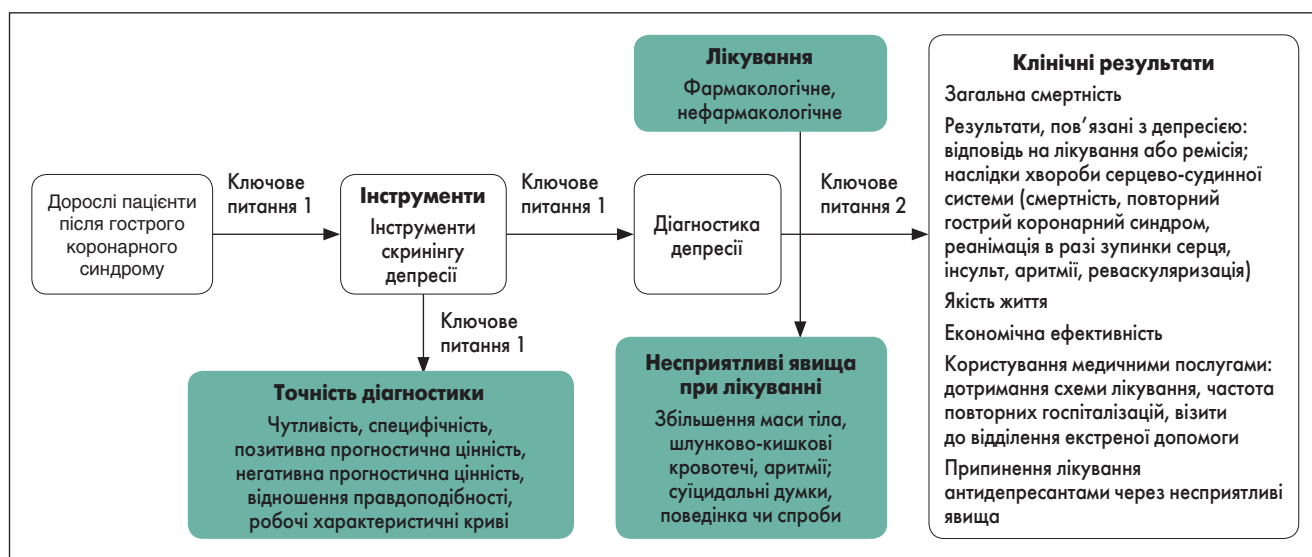


Рисунок. Аналітична основа для ключових запитань в огляді доказів Агентства з досліджень і оцінки якості медичного обслуговування

Адаптовано за J.W. Williams et al., 2017.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

HADS оцінювали у трьох із шести досліджень, її ефективність була подібною до дії BDI-II, а чутливість — дещо менша. По одному випробуванню присвятили оцінюванню GDS і PHQ (останній — у двох варіантах, PHQ-2 та PHQ-9). Ефективність GDS, застосовуваної для осіб віком від 65 років, була подібною до BDI-II (із дещо вищою специфічністю і позитивною прогностичною цінністю).

Таким чином, отримані дані свідчать на користь застосування BDI-II, оскільки результати для інших інструментів обмежені. Вибір методики скринінгу депресії доцільно базувати на доступності, комфорті для лікаря та простоті його використання (McGuire, Eastwood, 2017; Bunevicius et al., 2012; Low, Hubley, 2007; Williams et al., 2017; Beck et al., 1961).

Рекомендація 2

AAFP рекомендує лікарям призначати антидепресанти, бажано СІЗЗС або СІЗЗСН, і/або когнітивно-поведінкову терапію (КПТ) для зменшення ознак депресії у пацієнтів, які мають в анамнезі ГКС, та в яких діагностовано депресію (сильна рекомендація, середня якість доказів).

Доказові дані помірної якості підтверджують, що лікування депресії у пацієнтів із ГКС в анамнезі може зменшити симптоми депресії. Вибір терапії має враховувати вподобання хворого, доступ до послуг і клінічну оцінку.

В усіх дослідженнях, які увійшли до звіту AHRQ, проводили скринінг пацієнтів на депресію, а тих, у кого діагноз був підтверджений, рандомізували для отримання втручання або стандартного лікування. Тобто лікар первинної медичної допомоги був проінформований про діагноз депресії у хворих, тому багато з них отримували антидепресивну терапію.

Наявні обмежені порівняльні дані з ефективності препаратів для лікування депресії після ГКС (Blumenthal et al., 2009). У дослідженнях, включених до огляду, застосовували бупропіон, циталопрам, есциталопрам, міртазапін, сертралін і венлафаксин (таблиця).

Так, у попередньому огляді настанов (AAFP, 2009) щодо депресії після інфаркту міокарда було виявлено високоякісні доказові дані, на підставі яких рекомендовано віддавати перевагу СІЗЗС перед ТЦА. Останні мають численні побічні ефекти (наприклад, потенційну кардіотоксичність), тому їх не слід застосовувати пацієнтам із захворюваннями серцево-судинної системи.

Як зазначають експерти, варто з обережністю обирати препарат проти депресії в осіб із патологіями серцево-судинної системи. Адже безсоння, швидка стомлюваність та сонливість можуть посилити ознаки депресії; запаморочення, тахікардія, помутніння зору та головний біль подібні до серцево-судинних симптомів, тож спричинятимуть тривогу на додаток до депресії в осіб, які перенесли ГКС (таблиця).

За даними рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) щодо ефективності лікування депресії у пацієнтів, які мали в анамнезі ГКС, при застосуванні фармакологічного лікування, КПТ або сумісної терапії саме остання сприяла більш значущому зменшенню ознак депресії (Kronish et al., 2012; Davidson et al., 2013).

У випробуванні ENRICHD за участю 1784 пацієнтів, яких спостерігали протягом 2,4 року, порівнювали ефективність КПТ і фармакотерапії зі стандартним лікуванням у пацієнтів упродовж 28 днів після гострого інфаркту міокарда (Roest et al., 2013). Симптоми депресії оцінювали за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HDRS). Група втручання отримувала КПТ, а через п'ять тижнів призначали сертралін тим, у кого ознаки депресії не зменшувалися на понад 50%.

Пацієнти групи стандартної терапії отримували інформацію з буклету Американської асоціації серця (АНА) на додаток до того, що лікарі первинної ланки були поінформовані про діагноз депресії. У групі активного лікування спостерігали виразне зниження ознак депресії та вищі загальні показники задоволеності життям. Однак через 30 місяців різниці вже не була такою вагомою. Не виявлено також відмінностей між групами втручання та стандартної допомоги за частотою серйозних коронарних подій, смертністю внаслідок кардіоваскулярних патологій, кількістю госпіталізацій через хвороби серцево-судинної системи та смертністю від усіх причин.

За даними дослідження CODIAC, встановлено значніше зменшення ознак депресії у жінок, аніж у чоловіків, хоча в ENRICHD і COPES таких відмінностей не зафіксовано. Не виявлено також значущих розбіжностей щодо ефектів втручання залежно від раси та етнічної належності (Davidson et al., 2013; Roest et al., 2013; Kronish et al., 2012).

На додачу, в жодному дослідженні не повідомляли про побічні явища. Спеціальна група з профілактичних заходів США визначила, що антидепресанти другого покоління (переважно СІЗЗС) пов'язані з певною шкодою, зокрема зі збільшенням суїцидальної поведінки у дорослих віком від 18 до 29 років і підвищеним ризиком розвитку кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дорослих віком від 70 років. При цьому ризик збільшується з віком, однак його масштаби у середньому незначні (Siu et al., 2016).

Слід зауважити, що в жодному випробуванні не зазначено впливу на серцево-судинну або загальну смертність. Однак за даними спостережних досліджень, лікування антидепресантами, особливо СІЗЗС та СІЗЗСН, може позначитись на цих клінічних наслідках. Відповідно до даних ENRICHD, не виявлено різниці між групами втручання та стандартної терапії. Проте результати ретроспективного аналізу засвідчили зниження ризику смертності та частоти нефатального інфаркту міокарда у пацієнтів, які отримували фармакологічне лікування, особливо СІЗЗС, незалежно від того, в якій групі вони перебували (Roest et al., 2013).

Дані ще одного РКД, проведеного у Кореї, в якому пацієнтів рандомізували на 24 тижні для отримання

есциталопраму або плацебо, підтвердили статистично значуще зниження частоти інфаркту міокарда після восьми років спостереження у пацієнтів, які отримували есциталопрам. Також дослідники спостерігали тенденцію до зниження смертності від усіх причин (Kim et al., 2018).

Проблеми впровадження настанов у клінічну практику

Науковці виявили чинники, пов'язані з лікарем, практикою та пацієнтом, що можуть позначитись на реалізації керівних принципів клінічної практики. Зокрема, серед факторів, що стосуються лікарів, необхідно відзначити брак часу, відшкодування коштів, відсутність організаційної підтримки та допоміжного персоналу для проведення скринінгу, лікування й консультування пацієнтів із депресією.

До чинників, які стосуються хворих, належать: страх перед обтяженням сім'ї чи друзів, брак знань, духовні або культурні традиції щодо цієї теми та очікування пацієнта, що лікар ініціює дискусію (Spoelhof, Elliott, 2012).

Так, порівняно з пацієнтами європеоїдної раси, афро-, латиноамериканців та азіатів на 20, 36 і 50% відповідно рідше скеровують на кардіореабілітацію (Li et al., 2018). Як зауважують експерти, у жінок депресія розвивається значно частіше, ніж у чоловіків (Doyle et al., 2015). Це узгоджується з даними спостережних досліджень щодо вищого рівня сприйняття стресу в жінок і нижчої якості життя після перенесеного ГКС. Це пов'язано з вищим рівнем супутніх захворювань і більшим початковим стресом (Xu et al., 2015; Smolderen et al., 2015).

Расові та культурні відмінності також можуть позначитись на ефективності терапії. Спільне прийняття рішень є важливим аспектом при визначенні стратегії лікування. Зокрема, для представників деяких меншин успішнішим може бути застосування психотерапії та заходів сумісного лікування за участю членів сім'ї.

Висновки

Автори наголошують, що метою оновлених настанов є надання клінічних рекомендацій лікарям первинної ланки медичної допомоги для виявлення та лікування пацієнтів із ГКС в анамнезі, які страждають на депресію. За обстеження таких пацієнтів слід використовувати стандартизований список симптомів депресії та призначати лікування для зменшення її ознак, зокрема антидепресанти, переважно СІЗЗС або СІЗЗСН і/або КПТ. Спільні рішення щодо відповідних втручань мають приймати лікар і хворий.

Рекомендації розроблено на підставі наявних доказових даних; нові результати досліджень можуть стати базисом для їхнього оновлення. Аналіз ефективності скринінгу на депресію одразу після перенесеного ГКС порівняно з пізнішим обстеженням в умовах первинної медичної допомоги теж буде корисним.

На думку вчених, також слід брати до уваги дані щодо:

- ефективності різних методів лікування (наприклад, подвійної терапії);
- впливу лікування на наслідки хвороб серцево-судинної системи;
- користі й шкоди фармакотерапії в поєднанні з КПТ порівняно з лише медикаментозними заходами.

Вивчення ефективності фізичних вправ, кардіореабілітації та інших методів лікування депресії після ГКС не було ідентифіковане або не відповідало критеріям включення. Хоча є певні докази на користь того, що такі втручання сприяють зменшенню ознак депресії, а також мають позитивний вплив у разі захворювань серцево-судинної системи (Rutledge et al., 2013). Для підкріплення цього судження потрібні додаткові дослідження. Також є потреба у додаткових тривалих і масштабних випробуваннях для підтвердження позитивного впливу антидепресантів на перебіг серцево-судинних захворювань, про що свідчать дані щодо ефективності есциталопраму в пацієнтів після ГКС (Kim et al., 2014).

Як зазначають автори, поточні дані вказують на ефективність застосування медикаментозної терапії та/або КПТ у пацієнтів із депресією, яка виникла після ГКС.

Підготувала **Наталія Купко**

Адаптовано за J. Frost et al., 2019.

Таблиця. Характеристика препаратів для терапії депресії

Препарат	Дозування	Небажані явища*
Бупропіон	300-450 мг/добу за 2-3 прийоми	Безсоння, головний біль, ажитація, запаморочення, діафорез, втрата маси тіла, ксеростомія, закрепи, нудота, тремор, помутніння зору, фарингіт, риніт, тахікардія
Бупропіон уповільненого вивільнення (SR)	150-400 мг/добу за 2 прийоми	
Бупропіон пролонгованого вивільнення (XR)	150-450 мг/добу	
Циталопрам	20-40 мг/добу	Нудота, ксеростомія, сонливість, безсоння, діафорез
Есциталопрам	10-20 мг/добу	Головний біль, нудота, діарея, безсоння, сонливість, порушення еякуляції
Міртазапін	15-45 мг перед сном	Сонливість, ксеростомія, підвищений апетит, закрепи, збільшення маси тіла
Сертралін	50-200 мг/добу	Нудота, безсоння, діарея, ксеростомія, запаморочення, втома, сонливість
Венлафаксин	75-225 мг/добу за 2-3 прийоми	Нудота, безсоння, запаморочення, сонливість, ксеростомія, діафорез, слабкість
Венлафаксин пролонгованого вивільнення (XR)	75-225 мг/добу	

Примітка. * Небажані явища вказано в порядку зменшення їх частоти.

ДОРСУМ

Ін'єкційний міорелаксанти з центральним механізмом дії



Перелік літератури:
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДОРСУМ №РП/UA/17619/01/01
Інформація з безпечної лікарської засоби Дорсум
Склад. 1 мл розчину для ін'єкцій містить метоксарбамолу 100 мг. Характеристика. Розчин для ін'єкцій. Метоксарбамол є міорелаксантом центральної дії із седативними властивостями. Механізм дії не встановлений, але можливо він пов'язаний із загальним пригніченням центральної нервової системи (ЦНС). Його дія проявляється полегшенням болю, зменшенням спазму м'язів та підвищенням рухливості ураженого м'яза.
Показання до застосування. Для полегшення дискомфорту, пов'язаного із гострим болем при захворюваннях опорно-рухового апарату як доповнення до режиму обмеженої фізичної активності (м'язового відпочинку), фізіотерапії та інших заходів.
Протипоказання. Не слід призначати пацієнтам із захворюваннями нирок або з підозрою на їх існування, через наявність у лікарському засобі поліетилеңгліколю 300, який збільшує наявний ацидоз і затримку сечовиділення у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Гіперчутливість до метоксарбамолу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
Спосіб застосування та дози
Призначений тільки для внутрішньом'язового застосування. Загальна доза для дорослих не повинна перевищувати 30 мл на добу протягом не більше 3 днів поспіль, за винятком лікування правця. У разі, якщо стан пацієнта потребує продовження лікування метоксарбамолом, подібний курс можна повторити після 48-годинної перерви. Дозування та частота ін'єкцій повинні ґрунтуватися на тяжкості стану та реакції на лікування. Для полегшення симптомів середнього ступеня тяжкості достатньою може бути одна доза 1 грам. Для найважчих випадків або в післяопераційному стані додаткові дози в 1 грам можна повторювати кожні 8 годин, максимум до 3 г на добу протягом не більше 3 днів поспіль.
Спеціальні інструкції щодо застосування при правці
Існують клінічні дані, які свідчать про те, що метоксарбамол може сприятливо впливати на контроль нервово-м'язових проявів правця. Проте це не замінює звичайну процедуру обробки рани, застосування правцевого антитоксину, пеніциліну, трахеотомії, контролю балансу рідини та симптоматичне лікування. Ін'єкційний метоксарбамол слід якомога швидше додати до курсу лікування.
За детальною інформацією зверніться до інструкції для медичного застосування препарату.
Побічна дія. Повідомляли про такі побічні реакції при застосуванні метоксарбамолу (деякі з них можуть бути пов'язані з надмірно швидким введенням внутрішньом'язової ін'єкції): анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гарячка, головний біль, брадикардія, почервоніння (приливи), артеріальна гіпотензія, тромбоемболія, реакції гіперчутливості, амнезія, сплутаність свідомості, диплопія, неприємний смак у роті, втрата свідомості, сонливість та ін. (повний перелік див. інструкцію).
Передозування. Інформація про гостру токсичність метоксарбамолу обмежена. Передозування метоксарбамолу часто поєднується з алкоголем або іншими засобами, що пригнічують ЦНС, та включає такі симптоми: нудота, сонливість, розмитість зору, артеріальна гіпотензія, судом та кома. У постмаркетинговому періоді повідомляли про летальні випадки від передозування метоксарбамолу або при його застосуванні разом з іншими засобами, що пригнічують ЦНС, алкоголем або психотропними засобами.
Особливості застосування
Незважаючи на повідомлення про успішність припинення епілептичних судом при застосуванні метоксарбамолу, застосовувати його пацієнтам з епілепсією не рекомендується. Не рекомендується для підшкірного введення. Як і для інших лікарських засобів, які вводять внутрішньом'язово або внутрішньом'язово, слід ретельно контролювати дози та дотримуватись швидкості ін'єкції. Швидкість введення не повинна перевищувати 3 мл на хвилину, тобто дві ампули по 5 мл вводити приблизно протягом 3 хвилин. Оскільки ін'єкційний препарат метоксарбамолу гіпертонічний, слід уникати судинної екстравазації. Горизонтальне положення пацієнта зменшить ймовірність побічних реакцій.
Пацієнта необхідно попередити про те, що метоксарбамол може викликати сонливість або запаморочення, що може погіршити здатність керувати автотранспортом або обслуговувати інші механізми.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Метоксарбамол може інгібувати дію піридоглімину броміду, тому його слід застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією (Myasthenia gravis), які отримують антихолінестеразні засоби. Оскільки метоксарбамол може чинити дію загального пригнічення ЦНС, пацієнти, які отримують ін'єкційний метоксарбамол, повинні бути попереджені про комбінацію ефектів з алкоголем та іншими препаратами, що пригнічують ЦНС. Застосування у період вагітності або годування груддю. Ін'єкційний метоксарбамол не слід застосовувати вагітним жінкам, особливо на ранніх термінах вагітності, та жінкам які планують вагітність, за виключенням того, коли, за оцінкою лікаря, потенційна користь перевищує можливий ризик. Метоксарбамол та/або його метаболіти виділяються у молоко тварин. Однак немає даних про виділення його метаболітів у грудне молоко людини. Слід дотримуватись обережності при призначенні метоксарбамолу жінкам, які годують груддю.
Діти. Безпека та ефективність ін'єкційного метоксарбамолу у педіатричних пацієнтів не встановлена, крім випадків застосування при правці (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Умови та термін зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.
Термін придатності 3 роки. Умови відпуску. За рецептом. За детальною інформацією зверніться до тексту інструкції препарату ДОРСУМ.
Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дорсум Р.П. UA/17619/01/01

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. ©2020 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА».

Всі права захищені.
Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua.
Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть phv@pro-pharma.com.ua

Матеріал затверджено до розповсюдження: 26.10.2020
Матеріал придатний до: 25.10.2022

Для покращення еректильної функції

Перший Аванафіл в Україні!*



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/17653/01/01 №UA/17653/01/02 від 13.09.2019.
*Мається на увазі перший генеричний лікарський засіб з аванафілом від українського виробника.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Доказовість мужності в ситуації наляканого світу, або еректильна дисфункція як подвійна проблема

Приблизно 150 млн чоловіків у світі страждають на еректильну дисфункцію (ЕД), що тією чи іншою мірою стосується усіх вікових груп та негативно відбивається на якості життя. Протягом останнього року ситуація погіршилася через карантин, самоізоляцію та стрес, що позбавляють чоловіків впевненості як у соціальній, так і сексуальній сферах. Про наслідки впливу пандемії на психічне та сексуальне здоров'я, а також можливі шляхи розв'язання цієї проблеми розповідає завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), президент Всеукраїнської асоціації психосоматичної медицини, д. мед. н., професор Олег Созонтович Чабан.

Карантин, ізоляція, стрес

Страх, тривога за себе та інших, гнів, вина, самотність, роздратованість та вразливість є нормальними реакціями нормальної людини на так звані ненормальні ситуації. Причини паніки при спалаху нової вірусної інфекції виступають: потреба в належному інформуванні (27%), неправильна інформація (21%), власне нові віруси (3%), зміни патернів поведінки (11%), самодіагностика в Інтернеті (7%), соціально-економічний вплив (18%), профілактика та лікування (9%), смертність (4%) (Costa, 2020).

Вочевидь карантин, ізоляція та самоізоляція спричиняють стрес та негативно відбиваються на психічному здоров'ї. Дослідження епідемій та карантинів за останні 20 років показують, що найсильніше на нас впливають розлука із близькими, випадіння зі звичного кола спілкування, обмеження волі, позбавлення доступу до базових товарів, а також фінансові втрати (Chatterjee, Chauhan, 2020). Тож не дивно, що у зазначеній ситуації психіка реагує стресовими розладами та тим, що їх наповнює, — безсонням, втомою, поганою концентрацією, дратівливістю, злістю, нерішучістю, зниженням продуктивності праці через думки про звільнення тощо.

У 70 дослідженнях (n=3,4 млн) оцінювали вплив соціальної ізоляції, самотності або проживання без сім'ї та друзів на ризик передчасної смерті. Автори дійшли висновку, що всі три фактори виявилися однаково значущими, а сила їхнього синергізму була порівнянною із впливом таких добре відомих факторів, як куріння чи ожиріння, або перевищувала його (Giallonardo et al., 2020).

При цьому головний фактор стресу під час карантину — його тривалість, яка корелює із симптомами посттравматичного стресового розладу у вигляді поведінки уникнення та злості. Причому страхи зазвичай значно посилюються у тих осіб, що сумлінно дотримуються карантину.

Вельми показовим є те, що у провінції Хубей (КНР) кількість випадків домашнього насильства та сімейної агресії під час карантину зросла утричі, інші країни також не стали винятком. Це значною мірою зумовлено вранішнім підвищенням у чоловіків рівня кортизолу, який є універсальною сигналізацією, що сприяє бадьорому пробудженню та приводить організм у бойову готовність у разі загрози. Отже, на карантині чоловік позбавлений можливості піти на роботу, тож залишається удома на самоізоляції та шукає вихід для своєї «кортизолової агресії».

Біологія чоловіка потребує не просто розрядки, а підтвердження своєї біологічної суті, а саме мужності. Не дивно, що у США зростає кількість пар, які бажають розлучитися через неможливість для чоловіків реалізувати себе.

Зазначена проблема має ще й інший бік — такі психологічні фактори, як стрес, тривога, депресія, відчуття невідповідності/неповноцінності традиційно асоційовані з ЕД. Тобто це саме ті чинники, що пов'язані з карантинном та ізоляцією, а також узагалі з дистресом.

Відповідно до опитування, проведеного соціологічною групою «Рейтинг» у серпні 2018 р., лише 12% українців назвали джерелом найбільшої радості секс, тоді як серед чоловіків цей відсоток був удвічі більшим. Своєю чергою, за даними Клівлендської клініки (США), чотири чоловіки із 10 мають часткову ЕД, тоді як всесвітнє епідеміологічне обстеження показало, що загалом поширеність ЕД становить 20-40% серед чоловіків віком до 40 років і близько 70% — від 70 до 80 років (Kedia et al., 2020). Вочевидь, з огляду на вищезазначені обтяжувальні психологічні фактори, поточна ситуація виглядає не вельми обнадійливою.

Є проблеми — є можливість розв'язання

Відповідно до методу біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ), якщо чоловік успішний у чомусь одному, він автоматично досягає успіху і в чомусь іншому. Так само із задоволенням — наслідком задоволеності в одній сфері з великою ймовірністю буде задоволення в іншій. Для цього потрібно запустити механізм БЗЗ та пам'ятати, що:

- досягаючи успіху в чомусь, ми стаємо успішнішими в основних справах;

- для людини важливо швидко побачити результат своїх зусиль;

- ці зусилля мають бути спрямовані передусім на біологічну гедонію;

- заохочення при БЗЗ стає ефективнішим, адже включає другий рівень того ж БЗЗ;

- доказовість мужності для чоловіків стає соціально значущою та знімає стресове напруження не тільки у них самих.

Отже, в умовах обмеженої соціальної активності варто шукати задоволення у гармонійному сексуальному житті.

Аваналав — препарат, завдяки якому можна досягти належної еректильної функції та запустити механізм БЗЗ. Діючою речовиною препарату є аванафіл — високоселективний та потужний зворотний інгібітор фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ-5), специфічної до циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ).

У середньому ефект досягається через 15 хв після приймання аванафілу, для молекули якого продемонстровано сприятливий профіль безпеки (Jung et al., 2010; Goldstein et al., 2010).

Отже, як зазначив професор Чабан, Аваналав — це той інструмент, за допомогою якого чоловік може стати ефективним як у суто «чоловічій», так і в інших соціальних сферах (удома, на роботі тощо).

Інгібітори ФДЕ-5: особливості структури та фармакокінетики

«Індивідуальність» аванафілу як «ліків без турбот» (що дозволяють не хвилюватися про ефективність, час до початку дії та безпеку) досі невідома широкому загалу порівняно зі знаменитою «синьою таблеткою» (силденафіл) або «таблеткою вихідного дня» (тадалафіл). Лікарі призначають аванафіл набагато частіше, ніж відбувається самотійна купівля (Corgna et al., 2018). Проте аванафіл — унікальний інгібітор ФДЕ-5 для терапії ЕД, який був офіційно схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для використання при ЕД ще у квітні 2012 р. (Burke, Evans, 2012).

Як відомо, розробка та впровадження вазоактивних засобів, зокрема пероральних активних інгібіторів ФДЕ-5, специфічних до цГМФ, сприяли значним перевагам у фармакотерапії ЕД (Kedia et al., 2020). Нині в усьому світі схвалено чотири інгібітори ФДЕ-5 (аванафіл, силденафіл, варденафіл, тадалафіл). Внутрішньокласові відмінності фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей зазначених активних молекул дозволяють застосовувати індивідуальний підхід до терапії, що базується на потребах і користі для пацієнта.

Силденафіл і варденафіл мають деякі загальні структурні домени, зокрема структуру, подібну до азотистої основи (гуанін), рибозу і пентациклічний домен, пов'язаний із залишком цукру через сульфонамідний ліганд, що запобігає гідролітичному розкладанню молекули ФДЕ-5. Своєю чергою, у молекулі тадалафілу залишок рибози заміщений на фенільну групу, а сульфонамідний ліганд — на оксигенвмісну біциклічну структуру, що призводить до низької активності молекули порівняно з іншими ізоферментами ФДЕ.

Нарешті, хімічна структура аванафілу суттєво відрізняється від описаної вище стандартної моделі (азотиста основа / рибоза / фосфатний дієфір), що дозволяє йому зв'язуватися з каталітичним сайтом ФДЕ-5 незалежно від просторової орієнтації молекули інгібітора і, таким чином, збільшує його спорідненість до ФДЕ-5 (Kedia et al., 2020).

Отже, силденафіл був першим представником цього класу, схваленим для лікування ЕД, з початком дії приблизно через 20 хв, періодом напіввиведення 4 год і тривалістю дії до 12 год. Варденафіл за початком і тривалістю дії подібний до силденафілу, тоді як тадалафіл належить до класу з найбільшою тривалістю дії — до 36 год (період напіввиведення — 17,5 год) (Viigimaa et al., 2020). Аванафілу ж притаманний найкоротший початок дії (від 15 хв) і тривалість активності більш як 6 год, що забезпечує сприятливий профіль безпеки (Goldstein et al., 2010; Viigimaa et al., 2020).

Аванафіл характеризується швидкою ($T_{\max}$ — 30-45 хв) абсорбцією, з кінцевим періодом напіввиведення протягом

Довідка «ЗУ»

Єдиним комерційним препаратом аванафілу, офіційно зареєстрованим і доступним для замовлення й придбання в аптеках України, є **Аваналав** виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Одна таблетка препарату містить 50 або 100 мг аванафілу, який має унікальний фармакокінетичний профіль без накопичення препарату та високу ефективність (Alwaal et al., 2011; Li et al., 2019; Kedia et al., 2020).

Аваналав ефективно поліпшує еректильну функцію та профіль сексуальних контактів. Ерекція виникає через 15 хв після застосування препарату та не залежить від приймання їжі, що може забезпечити парам більшу спонтанність у статевих контактах (Goldstein et al., 2010; Kaufman, Dietrich, 2006). Водночас **Аваналав** не виявляє ефекту за відсутності сексуальної стимуляції.

Рекомендована початкова доза препарату становить 100 мг перорально приблизно за 20-30 хв до сексуальної активності. Залежно від ефективності й переносимості, доза може бути збільшена до максимальної (200 мг) або зменшена до 50 мг (Tiwari, 2020). Слід зауважити, що аванафіл як у дозі 100 мг, так і 200 мг добре переноситься (Cui et al., 2014; Li et al., 2019; Kedia et al., 2020).

Грунтуючись на вищезазначених перевагах аванафілу, можна стверджувати, що лікарський засіб **Аваналав** становить розумну альтернативу вже наявним на ринку України представникам групи інгібіторів ФДЕ-5, які використовують для поліпшення еректильної функції (Спиридоненко, 2019). Завдяки підвищеній селективності, швидкому початку дії та сприятливому профілю безпеки, він є препаратом першої лінії для чоловіків із еректильною дисфункцією, а також альтернативним варіантом лікування для осіб, в яких спостерігалася побічна дія інших інгібіторів ФДЕ-5.

5 год після перорального введення, що не потребує корекції дозування залежно від ниркової та печінкової функцій, а також віку (Kyle et al., 2013).

Аванафіл: доказова база

О.С. Чабан зазначив, що натеper проведено значну кількість досліджень, присвячених ефективності та вивченню профілю безпеки аванафілу, що відзеркалено у багатьох наукових публікаціях.

Багатоцентрові подвійні сліпі дослідження ефективності аванафілу за участю 846 чоловіків із ЕД психогенного походження (n=200) або помірними органогенними причинами (n=646) продемонстрували позитивні результати. Зокрема, за стандартним опитувальником було оцінено показник міжнародного індексу еректильної функції (IIEF-EF), а також враховано так званий профіль сексуальних контактів відповідно до запитань 2 і 3 (SEP). Останній являє собою щоденник, що стосується конкретних аспектів кожної зустрічі (Khera, Goldstein, 2011).

Отже, було встановлено, що застосування аванафілу значно поліпшило показник IIEF-EF (середні зміни становили 4,6 і 5,4 бала за приймання 100 і 200 мг аванафілу відповідно, тоді як у групі плацебо — 2 бали), а також частку успішних спроб статевого акту згідно з відповідями на запитання за профілем сексуальних контактів. Зокрема, при застосуванні 100 мг аванафілу збільшення показників SEP 2 і SEP 3 становило 30-54% та 8-34% відповідно. При дозі 200 мг спостерігалася поліпшення від 42 до 63% (SEP 2), а також від 8 до 40% (SEP 3); плацебо — 10-20%. Успішні спроби статевого акту були продемонстровані більш ніж через 6 год після використання аванафілу з частотою відповіді 60-83% (Kedia et al., 2020).

Систематичний огляд літератури і метааналіз оцінки ефективності та безпеки аванафілу для лікування ЕД (чотири рандомізованих контрольованих дослідження, n=1381) показав, що аванафіл у дозі 100 мг був достовірно ефективнішим за плацебо (у середньому втричі), при цьому дози як 100 мг, так і 200 мг добре переносилися (Cui et al., 2014). Загалом під час тривалої терапії (протягом >52 тижнів) лише близько 2% пацієнтів припинили застосування препарату через небажані явища (Sanford, 2013).

Метааналіз восьми рандомізованих клінічних досліджень (n=3709), в якому ретельно вивчали такі клінічні наслідки, як успішні вагінальне проникнення та статевий акт, показник IIEF-EF і побічні ефекти лікування продемонстрував, що аванафіл (особливо у дозі 200 мг) може бути препаратом вибору при ЕД (Li et al., 2019).

Підготувала **Олександра Демецька**

БРЕКСІН®

AMAXA



FORCE PHARMA
DISTRIBUTION



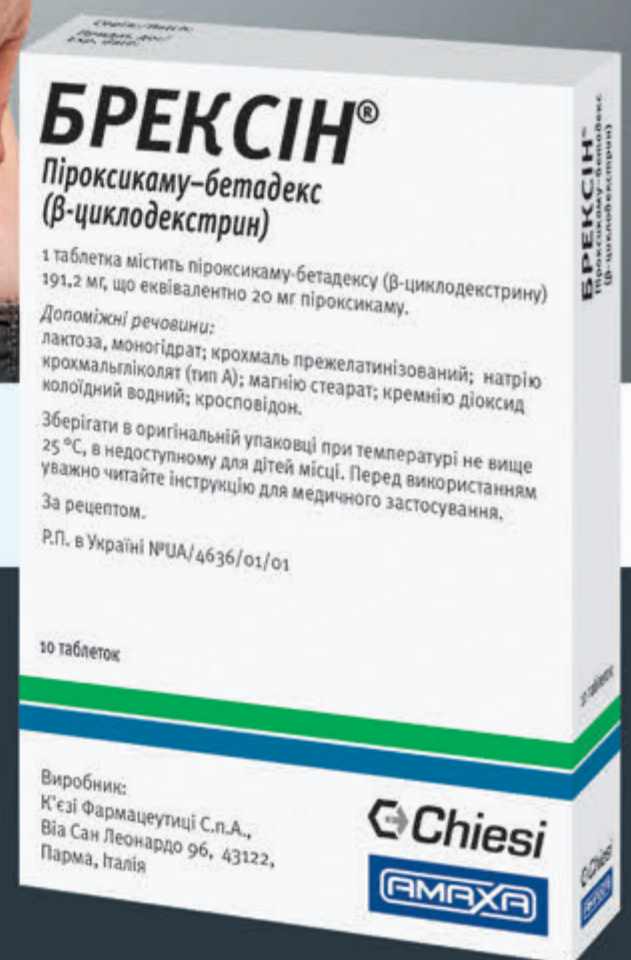
NOBEL PRIZE



Технологія «Хазяїн-Гість»
отримала Нобелівську премію¹

Потужне знеболювання²

- Потужна протизапальна дія³
- Покращений профіль безпеки^{4,5}
- Зручність у застосуванні – 1 таблетка 1 раз на добу⁶



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Брексіні. Склад: діюча речовина: пірохісам; 1 таблетка містить пірохісаму-бетадексу 191,2 мг, що еквівалентно 20 мг пірохісаму; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний водний; кросповідон. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A C01. Клінічні характеристики. Показання. Симптоматичне лікування: - остеоартриту; - ревматоїдного артрит; - хвороби Бехтерева (анкілозуючого спондилоартриту). Протипоказання. Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних та протиревматичних засобів (перехресна чутливість), у яких останнє викликало прояви астми, кропив'янки, риніту, або набряку Квінке. Підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжних речовин, попередніх шкірних реакцій (незалежно від ступеня тяжкості) у відповідь на застосування пірохісаму та інших нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів (НПЗ), інших лікарських засобів. Наявність в анамнезі шлунково-кишкових виразок, кровотеч та перфорацій. Шлунково-кишкові розлади, які призводять до кровотечі такі як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, рак шлунково-кишкового тракту або дивертикуліт в анамнезі. Виразка у стадії загострення, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту або шлунково-кишкова кровотеча. Одночасне застосування з іншими НПЗ, включаючи селективні ЦОГ-2 інгібітори і ацетилсаліцилову кислоту у безпечної дозах. Одночасне застосування з антикоагулянтами. Попередні серйозні алергічні реакції будь-якого типу на лікарські засоби, особливо шкірні реакції, такі як мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Порушення кровотворення. Геморагічний діатез. Цереброваскулярні або інші види активної кровотечі. Тяжка ниркова та печінкова недостатність. Тяжка серцева недостатність. Спосіб застосування та дози. Таблетки необхідно ковтати не розжовуючи, під час або одразу після прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю води. Дорослим. Максимальна рекомендована добова доза становить 20 мг. Рекомендується у якості початкової дози і в якості підтримуючої дози приймати 20 мг 1 раз на добу. Рекомендована доза може бути знижена до 10 мг (половина таблетки), залежно від ефекту лікування. Таблетки підлягають розподілу для індивідуального підбору дози. Побічні реакції можна звести до мінімуму, застосовуючи мінімальну ефективну дозу впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Виробник. К'езі Фармацевтиці С.п.А., Італія/Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italy Міцезнаходження: Віа Палермо, 26/А, 43122, Парма, Італія/Віа Palermo, 26/А, 43122, Parma, Italy. Заявник. К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія/Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austria. Р.П. в Україні № UA/4636/01/01 від 18.02.2015. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах медичної тематики. Посилання: ¹ Banerjee R, Chakraborty H, Sarkar M. Host-guest complexation of oxicam NSAIDs with beta-cyclodextrin. Biopolymers. 2004 Nov; 75(4):355-65. ² Riccieri V, Spadaro A, Zoppini A. Use of the piroxicam-cyclodextrin complex in osteoarthritic diseases: a controlled study vs diclofenac sodium. Archivio di Medicina Interna 1990; 42(3/4): 189-199. ³ Gabriele Bianchi Porro — PBC Collections published in July 1995 by Arti Grafiche M/ Bazzi S.p.A. — Milan. ⁴ Mattar J and Lemmel EM. Focus on in. Ammatory diseases and pain treatment. 1997; 1(2): 14-18. ⁵ McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098. ⁶ Інструкція для медичного застосування препарату Брексіні. Acerbi D, Lebacqz E, Rondelli I, Stockis A, Ventura P. Rapid oral absorption pro—le of piroxicam from its beta-cyclodextrin complex. Drug Invest 1990; 2 Suppl.4: 50-55.

Ефективність лікування нестероїдними протизапальними препаратами у пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба

Остеоартроз (ОА) – група ревматичних захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами й наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба. На ОА страждають більш ніж 10% населення віком від 65 років. Для лікування симптомів ОА та поліпшення функціонування пацієнтів часто потрібне застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Проте через токсичність цих засобів важливо усвідомлювати, якими є реальні переваги їхнього призначення хворим групи підвищеного ризику, наприклад з ОА колінного суглоба. До вашої уваги представлено огляд результатів дослідження G. La Montagna et al., опублікованих у виданні *Clinical and Experimental Rheumatology* (1998; 16: 49-54). Метою авторів було визначити вплив двох стратегій лікування – фармакотерапії піроксикам-β-циклодекстрином (PBCD) та диклофенаком (DCL) із пролонгованим вивільненням протягом шести місяців – на якість життя пацієнтів із гонартрозом.

ОА є найпоширенішим захворюванням суглобів та однією з основних причин проведення консультацій із сімейним лікарем (Cunningham, Kelsey, 1984). До того ж ОА досить часто призводить до інвалідизації; 20,4% хворих зрештою потребують проведення артропластики. Ознаки та симптоми ОА колінного суглоба можуть спостерігатися у більш ніж 12% дорослих пацієнтів (Tennant et al., 1995; Bradley et al., 1991).

Первинна мета 24-тижневого дослідження G. La Montagna et al. (1998) полягала у порівнянні ефективності двох НПЗП – PBCD та DCL, а також впливу лікування на повсякденну активність осіб з ОА колінного суглоба. Оцінку проводили за допомогою стенфордського опитувальника щодо стану здоров'я (HAQ) та індекса функціональної активності пацієнта (PAS) (Ranza et al., 1993; Salaffi et al., 1991). Прояви депресії, тривоги й болю аналізували за шкалою оцінки аномальних мимовільних рухів (AIMS), візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), індексом тяжкості болю (PPI) (Kavalier, 1991). Окрім того, дослідники мали на меті визначити частку пацієнтів, які можуть регулярно отримувати терапію НПЗП, та те, чи варто рекомендувати її особам із симптоматичним ОА.

Матеріали та методи дослідження Когорта пацієнтів

Багатоцентрове проспективне рандомізоване контрольоване випробування GOAL (Gonarthrosis and quality of life) було проведене із залученням семи італійських ревматологічних центрів відповідно до стандартів належної клінічної практики. Всі пацієнти дали усвідомлену згоду на участь у дослідженні. Загалом під спостереженням перебували 107 осіб (77 жінок та 30 чоловіків), які страждали на ОА колінного суглоба, діагностований на підставі критеріїв класифікації ОА Американської колегії ревматологів (ACR) (Altman, 1986).

Основними критеріями включення пацієнтів були:

- вік 50-75 років;
- щоденний біль протягом принаймні одного місяця;
- ранкова скутість суглоба впродовж більш ніж 30 хв;
- рентгенологічні дані щодо звуження суглобової щільності та наявності остеофітів щонайменше в одному колінному суглобі.

Оцінку за шкалою Келлгрена – Лоуренса найбільш болючого суглоба у всіх пацієнтів виконував незалежний рентгенолог, якому не було відомо про діагноз пацієнта (Kellgren, Lawrence, 1957). Особи з позитивним результатом тесту на ревматоїдний фактор, антиядерні антитіла, з високим вмістом сечової кислоти чи подагрою, або з даними щодо наявності антитіл до вірусу гепатиту С / гепатиту В в анамнезі не змогли взяти участь у дослідженні. Також були виключені пацієнти, які отримували внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів за тримісячний період, що передував випробуванню. Іншими критеріями виключення були: клінічно значуще гематологічне захворювання, ураження нирок чи печінки; цукровий діабет, застійна серцева недостатність, інфекція або серйозні операції протягом попереднього місяця; ознаки шлунково-кишкової кровотечі чи виразкової хвороби впродовж минулого року; використання антацидних препаратів при симптомах виразкової хвороби за попередні шість місяців; будь-який стан, здатний впливати на абсорбцію ліків. Застосування внутрішньосуглобових ін'єкцій під час випробування не допускалося.

Дизайн дослідження

Після двотижневого періоду «вимивання» пацієнтів рандомізували у групи лікування PBCD у дозі 20 мг (n=52) або DCL із повільним вивільненням по 100 мг (n=55). Дослідники аналізували біохімічні показники, результати аналізу крові та сечі; проводили також дослідження калу на приховану кров перед початком лікування, через 10 днів, 1, 3 та 6 місяців терапії. На додаток, при ініціюванні терапії та через 1, 3 й 6 місяців оцінювали клінічний стан пацієнтів. Також стан хворих аналізували за опитувальником HAQ, шкалами AIMS та ВАШ, визначали показники PAS та PPI.

Усі побічні явища, незалежно від того, чи вони були зафіксовані дослідником, чи про них повідомляли хворі, реєстрували у спеціальному щоденнику. Крім того, зазначали тяжкість небажаних подій та їхню можливу кореляцію з лікуванням.

Статистичний аналіз

Усіх пацієнтів, стан яких було оцінено хоча б один раз (на 10-й день), було включено до аналізу згідно з призначеним лікуванням. Останню оцінку використовували для змінних показників ефективності та побічних ефектів, що могли проявитися з часом. Зіставність груп лікування на початковому етапі оцінювали за допомогою непарного t-критерію для безперервних змінних та критерію χ-квадрат – для дихотомічних (Salaffi et al., 1991). Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) і тест Даннета слугували для порівняння результатів лікування, виміряних через 3 та 6 місяців, з вихідними значеннями. Дані, отримані шляхом коваріаційного аналізу, вважалися залежними змінними. Парний t-критерій Ст'юдента був застосований для аналізу біохімічних параметрів та результатів аналізу крові й сечі; критерій χ-квадрат – для порівняння частоти розвитку небажаних явищ.

Результати дослідження

Характеристики пацієнтів та оцінка ефективності лікування

На початок дослідження учасники обох груп лікування були порівнянними за віком, масою тіла, тривалістю ОА та показниками за шкалою Келлгрена – Лоуренса, але відрізнялися за співвідношенням статей (p<0,05) та зростом (p<0,01). Однак вплив нерівного розподілу статей на статистичний аналіз безпеки НПЗП вважається незначним (Willett et al., 1994).

В одного пацієнта у групі PBCD та двох у групі DCL результати тесту на ревматоїдний фактор були позитивними, але жоден із них не відповідав критеріям ревматоїдного артрити, тому вони були включені у дослідження. Тривалість симптомів, ступінь ОА колінного суглоба, дані біохімічних обстежень, аналізів крові та сечі, швидкість осідання еритроцитів та показники виразності болю були подібними в обох групах.

Клінічну ефективність лікування оцінювали відповідно до змін показників за використовуваними шкалами (рисунком). Так, було виявлене прогресивне поліпшення щоденної активності за HAQ, яке було суттєвим на 3-му й 6-му місяцях серед пацієнтів, які застосовували PBCD, та на 6-му місяці – у групі DCL та. Аналіз за шкалою PAS продемонстрував статистично значуще підвищення показників на 3-му та 6-му місяцях в обох групах, що вказувало на покращення функціонального статусу хворих. При оцінці мимовільних рухів на 24-му тижні за шкалою AIMS також мало місце значне поліпшення стану хворих у двох

Довідка «ЗУ»

В Україні комплекс піроксикаму з β-циклодекстрином (PBCD) представлений препаратом **Брексін** компанії Amaxa Pharma. Згідно з даними досліджень та метааналізів, Брексін має зіставну або вищу ефективність, ніж інші НПЗП при різних клінічних станах та хороший профіль безпеки щодо розвитку СС-ускладнень. Окрім того, завдяки інноваційній технології молекулярної інкапсуляції «хазаїн – гість», Брексін швидко абсорбується із ШКТ у кров, що свідчить про скорочення часу контакту зі слизовою шлунка та швидший початок знеболювальної активності. Таким чином, Брексін – це НПЗП для ефективного лікування запальних і дегенеративно-дистрофічних захворювань, в якому потужна протизапальна та виразна знеболювальна дія поєднані з покращеним профілем безпеки.

групах терапії. Крім того, спостерігалось зниження показників за ВАШ та PPI порівняно з базовими на 3-му та 6-му місяцях, що підтвердило ефективність лікування PBCD і DCL.

Побічні явища та профіль безпеки препаратів

Загальна частота розвитку побічних явищ, кількість пацієнтів, які достроково завершили лікування через несприятливі події, супутніх захворювань або гострих рецидивів були зіставними в обох групах. Через 10 днів терапії в одного хворого із групи PBCD та двох із групи DCL було отримано позитивний результат аналізу на приховану кров у калі, що не підтвердився у наступні періоди спостереження.

Аналіз стану пацієнтів через певний проміжок часу показав, що обидва препарати добре переносилися. Параметри аналізу крові та сечі, показники функції печінки й нирок лишалися незмінними в різні моменти часу.

Продовження лікування

Суттєвої різниці щодо кількості хворих, які продовжували лікування, в обох групах не було. При застосуванні PBCD та DCL відмовилися продовжувати дослідження через несприятливі події 5 і 9 пацієнтів відповідно, через супутні захворювання – 2 й 1 відповідно. Вісім пацієнтів, які використовували PBCD, та сім – DCL, достроково завершили дослідження, оскільки не дотримувалися жорсткого графіку клінічних та лабораторних оцінок упродовж першого місяця. Дев'ятеро учасників порушили протокол – приймали заборонені препарати (3 – інгалаційні кортикостероїди, 1 – пероральний кортикостероїд, 5 – перейшли на інші НПЗП).

Обговорення

На думку авторів, ОА лишається складним захворюванням з точки зору його фізіопатології, а також визначення можливих різновидів хвороби та оптимального клінічного підходу. Природний перебіг цього хронічного розладу з повільним прогресуванням недостатньо вивчений (Dieppe, Cushnaghan, 1992). Зважаючи на гіпотезу про те, що ОА є тривалим хронічним запальним захворюванням, будь-яке лікування має тривати вельми значущий період часу, щоб забезпечити зменшення запального процесу (Dean et al., 1989).

Первинний результат випробування полягав у тому, що найвищого ступеня полегшення болю та поліпшення функцій було досягнуто за перші три місяці в обох групах. Дослідники встановили, що тримісячного терміну лікування PBCD та DCL достатньо для отримання оптимального результату (Ward et al., 1995). Вони дійшли висновку, що курс лікування НПЗП не повинен перевищувати три місяці. Адже після цього періоду будь-яке подальше поліпшення буде малозначущим в клінічному аспекті як щодо зменшення болю, так і розширення функціональних можливостей.

Другим важливим наслідком дослідження було те, що загалом 60% пацієнтів отримували безперервне лікування від самого початку впродовж шести місяців. Як показали P. Dieppe et al. (1993), перші шість місяців відіграють вирішальну роль для визначення показника загальної виживаності під час лікування. Щодо безпеки терапії, відсоток побічних реакцій при застосуванні обох препаратів був очікувано незначним. Загалом у досліджуваній популяції дострокове завершення терапії переважно було пов'язане із шлунково-кишковими розладами, які є частими при застосуванні НПЗП (Fries et al., 1991).

Висновки

Підсумовуючи, автори зазначають, що при лікуванні PBCD та DCL спостерігалось значуще поліпшення щоденної активності осіб з ОА колінного суглоба. Прогресивного покращення стану хворих вдалося швидше досягти у групі PBCD (на 3-му місяці) порівняно із DCL. Сприятлива оцінка аномальних мимовільних рухів та зниження показників за ВАШ та PPI також свідчили про ефективність проведеної терапії.

Загальна частота продовження лікування у групах PBCD та DCL становила 73 та 60% на 3-му та 6-му місяцях відповідно. Тож, на думку авторів, найбільш прийнятний проміжок часу в майбутніх дослідженнях із вивчення НПЗП при ОА, коли щоденна активність є основним критерієм кінцевого результату, має становити три місяці.

Підготувала **Олена Коробка**

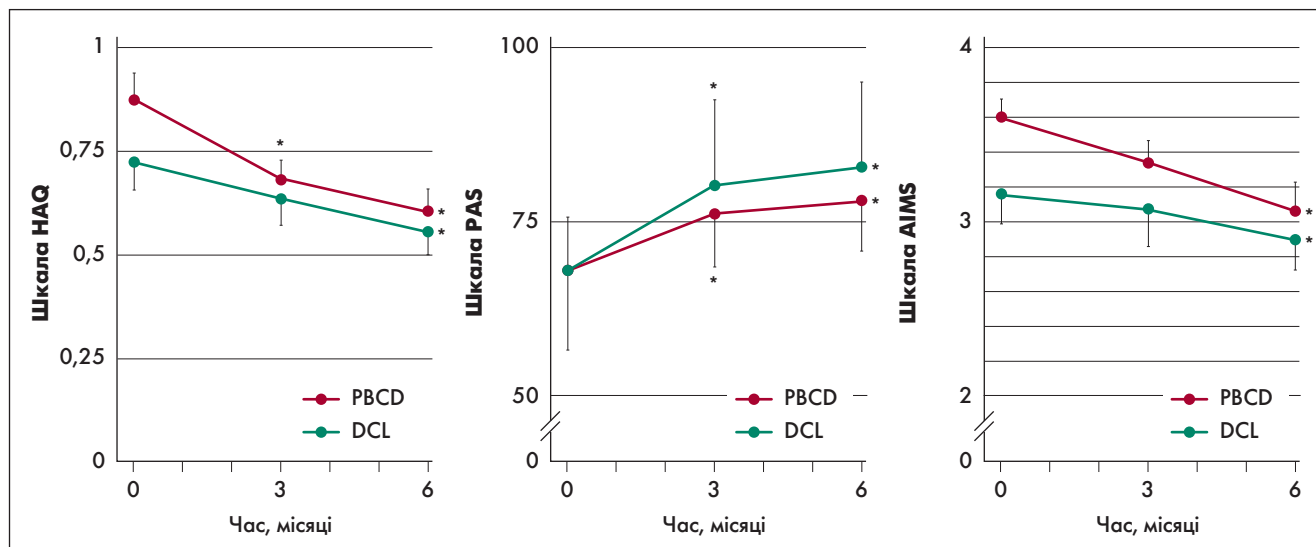


Рисунок. Ефективність лікування PBCD і DCL в осіб з ОА колінного суглоба: поліпшення показників за шкалами HAQ, PAS та AIMS

Примітки: Показники у вигляді середнє ± стандартне відхилення; * p<0,05 порівняно з базовими значеннями.

Когнітивні порушення, пов'язані з віком: «тиха» епідемія, що загрожує людству

На початку листопада 2020 року в онлайн-форматі відбувся II Науковий конгрес із міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи». Особливостям вікових когнітивних порушень та перспективам роботи з такими пацієнтами присвятив свою доповідь завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, президент Всеукраїнської асоціації психосоматичної медицини, д. мед. н., професор Олег Созонтович Чабан.

На початку виступу О.С. Чабан зазначив, що на тлі світової тенденції щодо збільшення тривалості життя кількість когнітивних порушень, асоційованих із віком, зростає з фантастичною швидкістю. І якщо наразі говорять про пандемію COVID-19, то незабаром ітиметься про пандемію когнітивних порушень.

Вікові когнітивні зміни як глобальна проблема внаслідок старіння населення

Когнітивні функції (від англ. *cognition* — пізнання) являють собою не просто «кількість та якість розуму», оскільки включають такі сфери пізнавальної діяльності, як пам'ять, увага, гнозис (здатність розрізняти предмети за чуттєвим сприйняттям), мова, практика (здатність набувати, зберігати та використовувати різноманітні рухові навички) та інтелект.

За статистикою, когнітивні порушення є настільки поширеними, що торкаються усіх верств населення незалежно від соціального статусу та роду діяльності. Водночас у світі б'ють на сполох через постаріння населення, що є однією з домінуючих тенденцій XXI ст. З одного боку, добре, що ми живемо довше. Але варто враховувати важливі та далекосяжні наслідки цього для всіх сторін суспільного життя. Недаремно принципи Організації об'єднаних націй щодо осіб похилого віку, прийняті та рекомендовані для включення в національні, регіональні та місцеві програми, декларують незалежність, участь, догляд, реалізацію особистісного потенціалу та гідність.

Тягар різноманітних вікових змін важко переоцінити, оскільки сьогодні у світі налічується приблизно 962 млн людей віком від 60 років, 62% яких проживають у країнах, що розвиваються. Прогнозують, що до 2050 р. їхня кількість зросте до 80%. Також зараз у світі налічується 44,4 млн осіб із деменцією, дві третини з яких проживають у країнах із низьким та середнім рівнем доходу.

Ситуація в Україні цілком відповідає світовим тенденціям. Так, за даними Державної служби статистики, станом на квітень 2020 р. загальна чисельність українців становила близько 41 млн; 82% — це доросла популяція (з яких майже 10 млн — люди віком від 60 років), а 18% (7,5 млн) — діти. Відповідно, Україна є класичним прикладом країни зі старіючим населенням. Але ми не просто старішаємо, а ще й втрачаємо розуміння самих себе через когнітивне зниження.

Класифікація когнітивних порушень

Когнітивні розлади можуть бути класифіковані за етіологічними факторами, клінічним перебігом, характером нейропсихологічних порушень та ступенем виразності. Натеper розрізняють первинні когнітивні порушення, зумовлені первинним нейродегенеративним процесом, як-то хвороба Альцгеймера (ХА), Паркінсона, деменція тощо. Погіршення когнітивних функцій, пов'язаних із віком, також може розглядатися як тип первинного когнітивного дефіциту, оскільки є наслідком нейродегенеративних вікових змін у мозку. Під нейродегенерацією мається на увазі процес прогресивної втрати структури і функції нейронів, включно з їхньою загибеллю. Натомість у розвитку вторинних когнітивних порушень основне значення надають іншим етіологічним факторам (наприклад, судинним, метаболічним, токсичним, травматичним тощо).

Також у сучасній класифікації передбачені легкі, помірні та тяжкі когнітивні порушення:

1. Легкі когнітивні порушення являють собою динамічне незначне погіршення окремих когнітивних функцій (пам'яті, уваги, мислення), що не призводять до побутової, соціальної дезадаптації та не впливають значним чином на професійну діяльність.

2. Помірний когнітивний дефіцит є чітким клінічним синдромом і підтверджується, окрім скарг пацієнта та його родичів на зниження пам'яті й розумової працездатності від вихідного рівня, даними нейропсихологічного тестування. Він може призводити до порушень складних видів побутової та професійної діяльності.

3. Найтяжчі розлади когнітивних функцій називають деменцією. Вона являє собою синдром (сукупність синдромів), характерний для низки захворювань, найпоширенішими серед яких є ХА, судинна деменція, а також деменція з тільцями Леві та при хворобі Паркінсона.

Деменція зазвичай має хронічний прогресуючий характер та супроводжується множинними (не менш ніж двома) порушеннями вищих кіркових функцій (як-от мнестичний дефіцит, апраксія, афазія, агнозія, зниження здатності до синтезу, абстрагування, дії), що призводить до значних ускладнень у соціальній і професійній адаптації, а також можливості до самообслуговування. У разі деменції когнітивна дисфункція повинна спостерігатися упродовж ≥6 місяців та визначатися на тлі ясної свідомості (Одинак, Литвиненко, 2020). Порушення пам'яті, когнітивний дефіцит та деменція поступово знижують потенціал соціального, особистого та, кінець кінцем, біологічного життя.

Таким чином, окрім процесу зниження когніції в умовах нормального старіння, можуть відбуватися патологічні процеси погіршення когнітивних функцій. Кожен із них може як прогресувати до виразнішого рівня, так і залишитися на тому, якого досяг, впливаючи на окремі сторони життя пацієнта (Takeda et al., 2006).

Вікові зміни структур мозку

За даними досліджень, вплив нормального старіння на когнітивні функції та, зокрема, пам'ять, може бути наслідком змін структур мозку. Так, об'єм мозку сягає максимального на початку 20-го року життя, а надалі поступово зменшується до його кінця. Попередні дані свідчать, що когнітивна швидкість знижується приблизно на 20% у 40-річному віці та на 40-60% у 80 років.

Було продемонстровано, що не всі когнітивні функції погіршуються однаково або тією ж мірою. Наприклад, можливість кодування нових спогадів та здатність обробляти інформацію швидкими темпами стабільно зменшуються з часом.

Загалом, починаючи з 40-річного віку, кора півкуль головного мозку поступово стоншується, і людина починає помічати незначні зміни у здатності запам'ятовувати або виконувати більш ніж одне завдання за один раз. Інші структури мозку, такі як нейрони, зменшуються або зазнають атрофії. Також відзначається значне зниження протяжності зв'язків між нейронами, пов'язане із втратою дендритів.

Під час нормального старіння кровотік у мозку знижується і стає менш ефективним при залученні різних його ділянок в оперативні процеси. Група змін, які відбуваються

у мозку при старінні, призводить до зниження ефективності міжнейронної взаємодії, що негативно діє на здатність до навчання та відтворення інформації. Це також впливає на інтелект, особливо так званий рухомий (*fluid intelligence*) — здатність до розв'язання нових абстрактних завдань, що потребує складних взаємодій. Вважається, що певне, ледь помітне зниження когнітивної здатності «рухомого» інтелекту починається у 50-річному віці та включає незначне погіршення таких функцій, як пам'ять, швидкість мовлення, візуально-просторова й конструктивна здатність, увага, швидкість обробки інформації, зосередженість.

До того ж неухильно знижується робоча (операційна) пам'ять, тобто навик короткочасної пам'яті обирати та використовувати відповідну інформацію (Hedden, Gabriel, 2004). Також із віком погіршуються перцептивні моторні навички.

Олег Созонтович зазначив, що когнітивна дисфункція супроводжує суб'єктивну оцінку швидкоплинності життя та зниження оперативного опрацювання мозком навколишніх подій. Час із віком суб'єктивно пришвидшується, а можливості людини реально зменшуються.

Наш мозок опрацьовує вкрай малу кількість сигналів, про що свідчать такі розхожі фрази, як «тиждень минув», «місяць пролетів», «знову Новий рік». Натомість життя дітей та юнаків переповнене подіями, але навіть не через те, що воно є таким насправді, а тому, що мозок опрацьовує багато сигналів.

Величезна проблема, зумовлена падінням когнітивних функцій, — зменшення комунікації. При цьому чим більше ми асоціалізовані, тим вищою є імовірність нейродегенеративних розладів, тобто самотність «підштовхує» до розвитку ХА. Одне з можливих пояснень зводиться до того, що соціальна активність якимось чином допомагає захистити мозок від початку захворювання, хоча існує також гіпотеза, що бажання бути на самоті якраз і є першим проявом симптомів.

Холінергічна теорія та роль ацетилхоліну

Спікер підкреслив, що важливо вивчати механізми, які зумовлюють зниження когніції. Один із них описує холінергічна теорія, що має дуже багато аспектів.

Нейромедіатор ацетилхолін значно поширений у нервовій системі та відіграє провідну роль у розвитку кори головного мозку, кортикальній активності, контролі мозкового кровотоку, функціонуванні циклу сну й неспання, а також модулюванні когнітивних здібностей, процесів навчання та пам'яті. Висока представленість холінергічних нейронів у структурах мозку, що мають вирішальне значення для формування когнітивних функцій, зумовлює критичну важливість холінергічної передачі для тимчасової та декларативної пам'яті, навчання й уваги. З урахуванням біохімії головного мозку, до якої ацетилхолін широко залучений, є також підстави вважати, що цей медіатор забезпечує складні рухові функції, а саме ініціацію руху та рухові стереотипи.

Відомо, що основна психофізіологічна роль ацетилхоліну пов'язана із запам'ятовуванням нової інформації. Натомість за дефіциту ацетилхоліну порушується процес переходу короткочасної пам'яті в довготривалу (Schiebs, Arendt, 2011).



О.С. Чабан

Лікування вікових когнітивних змін

До вікового погіршення когніції призводять певні медичні стани, серед яких:

- підвищення вмісту гомоцистеїну;
- артеріальна гіпертензія;
- серцево-судинні захворювання;
- порушення толерантності до глюкози;
- цукровий діабет 2-го типу;
- ожиріння.

Також це можуть бути особливості способу життя: дегідратація, хронічна алкогольна залежність, високий рівень стресу та підвищені рівні кортизолу, відсутність сніданків, раціон із високим вмістом жирів, дефіцит вітамінів та мінералів тощо. Вочевидь певною мірою людина може контролювати деякі клінічні стани (наприклад, артеріальний тиск) та впливати на фактори способу життя.

На жаль, специфічної рекомендованої терапії вікових когнітивних змін із затвердженими відповідними показаннями до застосування немає. Як профілактику рекомендовано модифікацію способу життя та залучення до різних видів активності, наприклад, головоломки, читання, настільних ігор, вправ, що поліпшують серцево-судинне здоров'я, садівництва, танців, подорожей, культурних заходів, спілкування із друзями та родиною тощо.

Залежно від виразності симптомів та їхнього впливу на життя пацієнта, можуть бути застосовані засоби симптоматичної терапії. Зважаючи на ацетилхоліновий механізм, доцільно використовувати відповідні препарати, що можуть впливати на когніцію, зменшуючи когнітивний дефіцит.

Альфахолін — препарат холіну альфосцерату, ефективність якого доведено у численних клінічних дослідженнях (Moreno, 2003; Krasnoperova et al., 2004; Lee et al., 2017). **Альфахолін** застосовують для лікування ментальних розладів при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях центральної нервової системи.

До складу препарату входить 40,5% метаболічно захищеного холіну, що забезпечує вивільнення холіну в головному мозку. При потрапленні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат:

- холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну;
- гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани.

Таким чином, **Альфахолін** сприяє поліпшенню передачі нервових імпульсів у холінергічних нейронах, позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Препарат активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран, поліпшує пам'ять і пізнавальні здібності, а також зменшує прояви меланхолії та емоційної нестабільності.

Альфахолін застосовують у вигляді розчину для ін'єкцій (1 ампула з 4 мл розчину містить 1000 мг холіну альфосцерату), що вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу 15-20 днів, а також у вигляді розчину для перорального застосування (7 мл препарату містять холіну альфосцерату 600 мг) із апельсиновим смаком, який приймають по 1 флакону двічі на добу. Тривалісність лікування визначають індивідуально.

Підготувала **Олександра Демецька**

АЛЬФАХОЛІН®

ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТ

Лікує⁴ ментальні розлади при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях ЦНС^{1,3}

Активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран¹

Покращує пам'ять та пізнавальні здібності¹

Позитивно впливає на показники емоційного стану і поведінки¹



Усвідомлюй ясно, думай швидше, пам'ятай потрібне!²

Розчин оральний, 600 мг/7мл, 7 мл, №10

Має апельсиновий смак. Приймати по 1 флакону розчину 2 рази на добу. Тривалість лікування лікар визначає індивідуально.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ. РП UA/17917/01/01. **Склад:** діюча речовина: choline alfoscerate; 7 мл препарату містять холіну альфосцерату 600 мг. **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07AX02. **Фармакокінетика.** Холіну альфосцерат є лікарським засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на центральну нервову систему (ЦНС). Альфахолін® позитивно впливає на функцію пам'яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану і поведінки, погіршення яких було зумовлене розвитком інволюційної патології головного мозку. Холіну альфосцерат як носій холіну і попередній агент фосфатидилхоліну має потенційну спроможність запобігати і коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому, тобто може впливати на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонки нервових клітин. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і сприяє відновленню свідомості при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** Психоорганічний синдром на фоні інволюційних та дегенеративних процесів в головному мозку, наслідки цереброваскулярної недостатності або первинні та вторинні когнітивні порушення в літніх людей, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації уваги. Порушення поведінки та афективної сфери в людей літнього віку: емоційна лабільність, підвищена дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Період вагітності або годування груддю. Вік пацієнта до 18 років (у зв'язку з відсутністю даних). Виразне психомоторне збудження в пацієнтів із психотичними розладами. **Спосіб застосування та дози.** Приймати по 1 флакону розчину орального 2 рази на добу. Вказана доза може бути збільшена лікарем. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. На початку лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є мимовільними і не потребують припинення лікування, але можливе тимчасове зниження дози. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Розчин для ін'єкцій, 1000 мг/4 мл, 4 мл, № 5

Вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу 15-20 днів.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ. РП UA/17917/02/01 **Склад:** 1 ампула по 4 мл розчину містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Фармакокінетика.** Механізм дії ґрунтується на тому, що при потрапленні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну – одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, Альфахолін® покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** • Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева піккулярна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). • Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності в людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лікарського засобу або до його компонентів. Психотичний синдром, при тяжкому психомоторному збудженні. Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах Альфахолін® вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом від 15 до 20 днів. **Діти.** Досвід застосування препарату Альфахолін® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції в місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є тимчасовими і не потребують припинення лікування, але може знадобитися тимчасове зниження дози. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для ін'єкцій. 2. Цей вираз є рекламним слоганом. Мається на увазі описаний в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Альфахолін® р-н для ін'єкцій та Альфахолін® р-н для перорального застосування позитивний вплив на функцію пам'яті та пізнавальні здібності. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для перорального застосування. 4. Під словом «лікує» мається на увазі застосовується в лікуванні.

Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

НАВЕДЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ, СЕМІНАРАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ДАРНИЦЯ

~ 225 мг на добу

ДОФАМІН
DA

НОРАДРЕНАЛІН
NA

~ 150 мг на добу

ВЕЛАКСИН®

Венлафаксин XR

СЕРОТОНІН
5-HT

< 150 мг на добу



Подвійний антидепресивний ефект¹

Пролонгована форма — 1 капсула на добу²

**Більш ефективний ніж СИОЗС
при лікуванні депресії³**

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol12, Suppl 1:20-29 (2000). 2. Інструкція для медичного застосування препарату Велаксин.
3. Bauer M, Tharmanathan P al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172-85.

Показання. Лікування великих депресивних епізодів; профілактика великих депресивних епізодів; генералізовані тривожні розлади (ГТР); соціальні тривожні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Супутнє застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.П. № UA/3580/02/01-03. **Виробник:** Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

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

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, **факс:** +38 (044) 496 05 38

