



Неврологія Психіатрія Психотерапія



№ 1-2 (60-61)
2022 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37633



Кандидат медичних наук

Інна Марценковська

**Раннє виявлення
психічних розладів
у дітей та підлітків**

Читайте на сторінці **6**



Доктор медичних наук

Сергій Стаднік

**Інсульти у вагітних:
оцінюючи ризики**

Читайте на сторінці **10**



Академік НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Олександр Біловол

**Лікування
нейропатичного болю
в осіб старшого віку**

Читайте на сторінці **12**



Кандидат психологічних наук,
доцент

Олександр Аврамчук

**Клініко-психологічні
особливості осіб
з ознаками
соціально-тривожного
розладу, який асоціюється
з травматичним досвідом**

Читайте на сторінці **18**



**Усі випуски Тематичного номера
«Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»
Медичної газети «Здоров'я України»
на порталі**

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Фармакологічне лікування біполярної манії: систематичний огляд і мережевий метааналіз подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на тлі пандемії COVID-19 у всьому світі поширеність тривожних розладів та депресії зросла на 25%. Також зазначається, що у кожній п'ятій (22%) особи, яка пережила війну або інші збройні конфлікти, розвивається депресія, тривожний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), біполярний афективний розлад (БАР) або шизофренія (WHO, 2022). При цьому особи зі вже наявними психічними розладами є вкрай вразливими в умовах надзвичайних ситуацій і потребують доступу до психіатричної допомоги та адекватної фармакологічної терапії. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті Taro Kishi et al. «Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials» видання *Molecular Psychiatry* (2022; 27: 1136–1144).

Біполярний афективний розлад: систематичний огляд і мережевий метааналіз даних подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень

БАР — це тяжкий хронічний розлад настрою, що характеризується епізодами манії та депресії, які чергуються або переплітаються; його поширеність у всьому світі становить близько 1% (McIntyre et al., 2020). Пацієнт із гострим епізодом манії часто потребує невідкладної медичної допомоги, що може призводити до психіатричної госпіталізації, метою якої є захист від гіперактивності та імпульсивності (Baldessarini et al., 2019).

Фармакотерапія є одним з основних методів лікування пацієнтів із гострим БАР. Сучасні настанови рекомендують різні антипсихотики, літій та вальпроати як засоби монотерапії першої лінії для дорослих осіб (Yatham et al., 2019). Ці рекомендації ґрунтуються на доказових даних із посиланням на два важливі мережеві метааналізи (Cipriani et al., 2011; Yildiz et al., 2015).

Однак після опублікування цих метааналізів було проведено клінічні дослідження щодо ефективності деяких нових препаратів для осіб із гострою манією. Власне, ці метааналізи не оцінювали такі важливі результати, як клінічну ремісію, ефективність щодо психотичних симптомів і ризик розвитку окремих побічних ефектів. Саме тому здійснено систематичний огляд і мережевий метааналіз для отримання результатів щодо ефективності, прийнятності, переносимості та безпеки 23 препаратів для лікування дорослих із гострими ознаками БАР (Kishi et al., 2021).

Основними результатами щодо ефективності та прийнятності були відповідь на лікування та його припинення з усіх причин відповідно. Вторинними результатами були зменшення ознак манії та припинення лікування через неефективність.

Інші результати охоплювали клінічну ремісію, зменшення ознак психозу, припинення лікування через небажані явища, згоду на відміну, депресію та окремі побічні дії. Дослідники орієнтувалися на оцінку результатів через три або чотири тижні лікування. Було включено дані всіх досліджень із гнучким дозуванням, оскільки вони дають змогу здійснювати титрування до оптимальної дози для кожного пацієнта. Також розглядали результати досліджень із фіксованою дозою, власне, рекомендованою для лікування БАР відповідно до останніх настанов.

Загалом метааналіз охоплював дані 72 подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) ($n = 16442$, чоловіки — 50,93%, середній вік — 39,55 року, середня тривалість дослідження $3,96 \pm 2,39$ тижня). Вивчали такі групи лікування (кількість груп / кількість осіб): арипіпразол (9/1205), азеналін (3/620), брекспіпразол (2/321), карбамазепін (6/305), карипразин (3/612), хлорпромазин (1/10), ендоксифен (2/55), еслікарбазепін (2/148), галоперидол (10/1023), ламотриджин (3/173), лікарбазепін (1/324), літій (20/965), оланзапін (14/1565), окскарбазепін (1/30), паліперидон (2/542), кветіапін (5/630), рисперидон (7/676), тамоксифен (2/43), топірамат (4/659), вальноктамід (1/71), вальпроат (14/981), верапаміл (1/17), зипразидон (3/458) і плацебо (48/5009).

Реакція на лікування

Для арипіпразолу, азеналіну, карбамазепіну, карипразину, галоперидолу, літію, оланзапін, паліперидону, кветіапіну, рисперидону, тамоксифену, вальпроату та зипразидону було продемонстровано кращу відповідь на лікування, ніж для плацебо.

Арипіпразол, карипразин і кветіапін перевершували еслікарбазепін, лікарбазепін і топірамат. Своєю чергою, азеналін, ламотриджин, паліперидон та зипразидон мали вищу ефективність за топірамат; карбамазепін був ефективнішим, ніж азеналін, ендоксифен, еслікарбазепін, ламотриджин, лікарбазепін і топірамат. Відповідь на лікування галоперидолом, оланзапіном і рисперидоном була кращою, ніж при терапії азеналіном, еслікарбазепіном, лікарбазепіном і топіраматом, тоді як літій і вальпроат були дієвішими за еслікарбазепін і топірамат (тамоксифен перевершував усі активні препарати, крім карбамазепіну та верапамілу). Порівняно з плацебо терапія такими препаратами, як оланзапін, кветіапін, арипіпразол, азеналін, карбамазепін, карипразин, галоперидол, літій, паліперидон,

рисперидон, тамоксифен, вальпроат і зипразидон ефективніше сприяла поліпшенню показників за шкалою оцінювання манії.

Арипіпразол, азеналін, карипразин, галоперидол, літій, оланзапін, паліперидон, кветіапін, рисперидон і тамоксифен перевершували плацебо щодо клінічної ремісії. Своєю чергою, порівняно з плацебо терапія такими препаратами, як арипіпразол, карипразин, галоперидол, оланзапін, кветіапін, рисперидон, тамоксифен і зипразидон краще сприяла поліпшенню психотичних симптомів. Встановлено, що при лікуванні арипіпразолом, оланзапіном, кветіапіном і рисперидоном частота припинення приймання з усіх причин була меншою, тоді як у разі терапії топіраматом кількість випадків припинення застосування з усіх причин була найбільшою. Щодо детального оцінювання припинення лікування з усіх причин, то показники для арипіпразолу, карбамазепіну, галоперидолу, вальпроату та зипразидону були кращими, ніж для топірамату й вальноктаміду. Оланзапін за цим показником перевершував арипіпразол, азеналін, брекспіпразол, карипразин, галоперидол, ламотриджин, лікарбазепін, літій, топірамат, вальноктамід, вальпроат, верапаміл та зипразидон. Паліперидон і рисперидон були дієвішими за топірамат, вальноктамід і верапаміл, тоді як кветіапін перевершував літій, топірамат, вальноктамід і верапаміл (рисунки).

Кількість випадків припинення приймання через неефективність препарату була меншою в разі терапії арипіпразолом, азеналіном, оланзапіном, кветіапіном, карбамазепіном, карипразин, галоперидолом, літієм, паліперидоном, рисперидоном, вальпроатом і зипразидоном.

Оцінювання проявів манії

Порівняно з плацебо для арипіпразолу, азеналіну, карбамазепіну, карипразину, галоперидолу, літію, оланзапін, паліперидону, кветіапіну, рисперидону, тамоксифену, вальпроату й зипразидону було продемонстровано суттєвіше зменшення проявів манії, визначене за шкалою оцінювання манії: величина стандартизованої різниці середніх значень коливалася від -1,806 (95% довірчий інтервал [ДІ] від -2,454 до -1,159) для тамоксифену до -0,216 (95% ДІ від -0,371 до -0,061) для вальпроату.

Припинення терапії через неефективність

У разі приймання арипіпразолу, азеналіну, карбамазепіну, карипразину, галоперидолу, літію, оланзапін, паліперидону, кветіапіну, рисперидону, вальпроату та зипразидону спостерігалася менша кількість випадків припинення лікування через неефективність порівняно з групою застосування плацебо: значення відношення ризиків коливалися в діапазоні від 0,349 (95% ДІ 0,216–0,564) для паліперидону до 0,716 (95% ДІ 0,534–0,961) для літію.

Клінічна ремісія і психотичні симптоми

Терапія арипіпразолом, азеналіном, карипразин, галоперидолом, літієм, оланзапіном, паліперидоном, кветіапіном, рисперидоном і тамоксифеном сприяла кращій клінічній ремісії, ніж приймання плацебо: відношення ризиків коливалися в діапазоні від 8,441 (95% ДІ 1,116–63,841) для тамоксифену до 1,259 (95% ДІ 1,007–1,576) для літію. Щодо психотичних симптомів, то лікування арипіпразолом, карипразин, галоперидолом, оланзапіном, кветіапіном, рисперидоном, тамоксифеном і зипразидоном сприяло значнішій їх редукції, ніж приймання плацебо: величина стандартизованої різниці середніх значень коливалася від -1,640 (95% ДІ від -2,335 до -0,945) для тамоксифену до -0,266 (95% ДІ від -0,490 до -0,041) для арипіпразолу.

Переносимість і результати щодо безпеки

Порівняно з плацебо застосування азеналіну, галоперидолу та літію супроводжувалося більшою кількістю побічних ефектів, відношення ризиків становило 1,896 (95% ДІ 1,117–3,218), 1,867 (95% ДІ 1,255–2,776) і 1,791 (95% ДІ 1,093–2,936) відповідно. Водночас оланзапін рідше спричиняв припинення

терапії через згоду на її скасування: відношення ризиків 0,643 (95% ДІ 0,466–0,889). Терапія жодним із препаратів не асоціювалася із частішим, ніж у разі приймання плацебо, розвитком депресії. Окрім того, порівняно з плацебо лікування оланзапіном та кветіапіном було пов'язане з нижчою частотою використання анксиолітичних засобів: відношення ризиків становило 0,881 (95% ДІ 0,800–0,971) і 0,767 (95% ДІ 0,665–0,885) відповідно. Своєю чергою, арипіпразол, карипразин, галоперидол, паліперидон, рисперидон та зипразидон асоціювалися з вищою частотою застосування антихолінергічних засобів: діапазон значень відношення ризиків становив від 2,374 (95% ДІ 1,384–4,072) для паліперидону до 6,299 (95% ДІ 4,159–9,541) для галоперидолу. На тлі терапії арипіпразолом, брекспіпразолом, карипразин, галоперидолом, паліперидоном, рисперидоном і зипразидоном частіше спостерігалася акатізія: значення відношення ризиків коливалися в діапазоні від 2,586 (95% ДІ 1,188–5,631) для паліперидону до 5,579 (95% ДІ 3,959–7,862) для галоперидолу. Також було встановлено, що арипіпразол, азеналін, карипразин, галоперидол, літій, оланзапін, рисперидон та зипразидон співвідносилися з вищою частотою екстрапірамідних симптомів: відношення ризиків становили від 1,817 (95% ДІ 1,012–3,261) для оланзапін до 5,337 (95% ДІ 3,997–7,126) для галоперидолу. Збільшення частоти сонливості було зафіксовано на тлі приймання арипіпразолу, азеналіну, карбамазепіну, карипразину, галоперидолу, літію, оланзапін, паліперидону, кветіапіну, рисперидону, вальпроату та зипразидону: значення відношення ризиків коливалися від 1,609 (95% ДІ 1,055–2,453) для літію до 5,158 (95% ДІ 1,515–17,561) для карипразину.

Азеналін, карбамазепін, галоперидол, оланзапін, кветіапін, вальпроат і зипразидон асоціювалися з вищою частотою запаморочення: діапазон значень відношення ризиків становив від 2,037 (95% ДІ 1,334–3,110) для вальпроату до 3,552 (95% ДІ 2,369–5,323) для карбамазепіну. Терапія карбамазепіном, оланзапіном і кветіапіном частіше асоціювалася з сухістю в роті: значення відношення ризиків становили 4,079 (95% ДІ 1,109–15,010), 3,758 (95% ДІ 2,147–6,577) і 3,630 (95% ДІ 2,243–5,876) відповідно. Зокрема, арипіпразол, карипразин, оланзапін і кветіапін частіше спричиняли закрепи: величина відношення ризиків коливалася від 1,735 (95% ДІ 1,152–2,613) для арипіпразолу до 2,866 (95% ДІ 1,537–5,345) для кветіапіну.

Як зазначають дослідники, збільшення маси тіла спостерігали в разі приймання азеналіну, оланзапін, паліперидону, кветіапіну, вальпроату та зипразидону: діапазон значень відношення ризиків становив від 2,928 (95% ДІ 1,259–6,807) для зипразидону до 8,180 (95% ДІ 4,419–15,142) для оланзапін.

Водночас порівняно з плацебо застосування кветіапіну асоціювалося з нижчою частотою нудоти (відношення ризиків 0,313 (95% ДІ 0,130–0,758), тоді як арипіпразол, карбамазепін, карипразин, літій, рисперидон та вальпроат були пов'язані із частішим розвитком цього побічного ефекту (значення відношення ризиків коливалися від 1,558 [95% ДІ 1,164–2,085] для арипіпразолу до 4,664 [95% ДІ 1,320–16,479] для рисперидону). Не зафіксовано суттєвих відмінностей щодо частоти головного болю та діареї за приймання згаданих вище препаратів і плацебо.

Оцінка гетерогенності, непослідовності та результатів мережевого метааналізу за допомогою моделі CINeMA

Використана для оцінювання модель CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) охоплює шість сфер доказів достовірності: ризик систематичних помилок усередині дослідження, ризик систематичних помилок між дослідженнями, побічність, невідповідність, неоднорідність і непослідовність.

Загальна неоднорідність була низькою або від низької до помірної для більшості результатів; від помірної до високої для припинення лікування через побічні явища та діарею; високою для частоти розвитку депресії. Була наявною значуща локальна неоднорідність для більшості результатів конкретних порівнянь і значуща загальна невідповідність для припинення лікування з усіх причин, психотичних симптомів, припинення терапії через побічні явища та розвиток депресії.

Тест SIDE (відокремлення прямих доказів від непрямих) на локальну невідповідність засвідчив деякі «гарячі точки»: порівняння галоперидолу та літію, галоперидолу та плацебо, літію та рисперидону, рисперидону та вальноктаміду, вальноктаміду та плацебо щодо психотичних симптомів; зіставлення вальпроату та плацебо щодо припинення лікування через побічні ефекти; порівняння оланзапін та плацебо щодо розвитку депресії. Частка порівнянь із доказами неоднорідності була невеликою для всіх результатів (0,00%–20,83%).

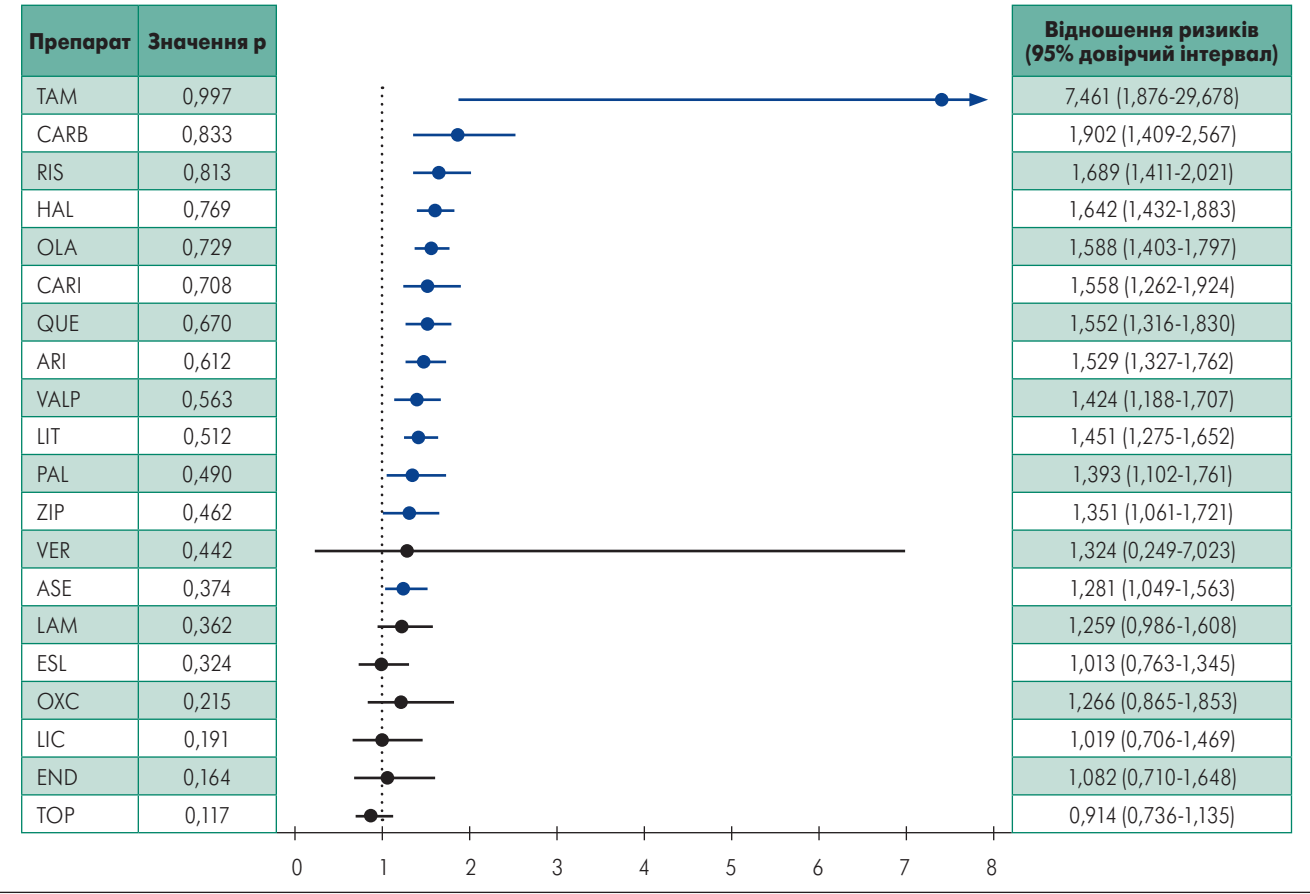


Рисунок. Відповідь на терапію порівняно з плацебо (синій – препарат значуще перевершував плацебо; чорний – препарат не перевершував плацебо). ARI – арипіпразол, ASE – азеналін, CARB – карбамазепін, CARI – кариразин, END – ендоксифен, ESL – еспікарбазепін, HAL – галоперидол, LAM – ламотриджин, LIC – лікарбазепін, LIT – літій, OLA – оланзапін, OXC – окскарбазепін, PAL – паліперидон, QUE – кветіапін, RIS – рисперидон, TAM – тамоксифен, TOP – топірамат, VALP – вальпроат, VER – верапаміл, ZIP – зипразидон.

Адаптовано згідно з T. Kishi et al., 2021.

Узагальнення результатів

Систематичний огляд і мережевий метааналіз було проведено для порівняння ефективності, прийнятності, переносимості та безпеки фармакологічних втручань для дорослих пацієнтів із гострою біполярною манією. Було включено лише дані подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень, додано результати щодо брекспіпразолу, ендоксифену й еспікарбазепіну, досліджено результати щодо багатьох побічних ефектів.

Засобами, які перевершували плацебо за первинними та вторинними результатами, були арипіпразол, оланзапін, кветіапін і рисперидон. Ці препарати також були дієвішими за плацебо щодо клінічної ремісії та зменшення психотичних симптомів. Саме вказані лікарські засоби характеризуються кращим балансом ефективності та прийнятності при лікуванні гострого БАР, ніж інші досліджувані препарати.

Оскільки лікування гострого епізоду БАР зазвичай продовжується підтримувальною терапією, клініцисти та пацієнти мають брати до уваги ефективність та безпеку застосування препаратів під час цієї фази терапії. Нещодавні дані мережевого метааналізу на етапі підтримки продемонстрували, що антипсихотики другого покоління запобігають повторенню / рецидиву будь-якого епізоду різкої зміни настрою (Kishi et al., 2020). Але оскільки згадані засоби чинять деякі побічні ефекти, клініцисти мають контролювати стан здоров'я пацієнтів із БАР.

Нещодавній метарегресійний аналіз, що включав дані рандомізованих контрольованих досліджень ефективності антипсихотичних препаратів і стабілізаторів настрою порівняно з плацебо, продемонстрував, що на величину ефекту мали вплив показники відповіді як на препарат, так

і на плацебо (Bartoli et al., 2018). Тож T. Kishi et al. зазначають, що в подальших дослідженнях необхідно буде з'ясувати, чи існує взаємодія між реакцією на ліки та плацебо щодо розміру ефекту. Важливо також визначити модифікатори реакції на препарати та дослідити, як вони взаємодіють з модифікаторами реакції на плацебо у формуванні розміру ефекту. Автори наголошують, що не охоплювали низку важливих клінічних питань, які могли б мати вплив на прийняття рішень щодо лікування в рутинній клінічній практиці (наприклад, поєднання з нефармакологічними методами терапії та економічну ефективність).

Хоча результати мережевого метааналізу підтвердили, що літій і вальпроат були ефективними для лікування пацієнтів із симптомами БАР, їхній рейтинг ефективності був нижчим порівняно з більшістю антипсихотичних препаратів.

Терапія більшістю нейролептиків зменшувала психотичні симптоми, проте цього не спостерігалося в разі застосування карбамазепіну, літію та вальпроатів.

Як зауважують дослідники, ці антипсихотичні засоби слід резервувати для осіб із психотичними особливостями. Зокрема, у висновку систематичного огляду та мережевого метааналізу зазначено, що карбамазепін, літій, тамоксифен і вальпроат демонструють ефективність при гострому епізоді БАР. Однак переносимість є кращою, ніж для плацебо, лише за терапії арипіпразолом, кветіапіном, оланзапіном та рисперидоном (Kishi et al., 2021).

Підготувала **Олександра Демецька**



Довідка «ЗУ»

Застосування форм із пролонгованим вивільненням

Як відомо, широкий перелік доступних варіантів медикаментозної терапії формує потребу в індивідуалізованому підході до вибору належного препарату та його лікарської форми. Ретардні (із пролонгованим вивільненням) форми лікарських засобів є, беззаперечно, бажаними при терапії пацієнтів з афективними розладами, особливо в разі комбінації згаданих порушень зі зниженим комплаєнсом, активним ритмом життя або похилим віком, а також за наявності поліорганної патології. Стабільна та оптимальна концентрація таргетної діючої речовини є запорукою адекватної корекції поведінки і стану пацієнта, відсутності добових коливань та безпеки терапії відповідно (Мангубі, 2020). Кветіапін пролонгованої дії (Кетилепт® Ретард), відповідно до впливу на конкретні рецептори, має дозозалежний ефект. Зокрема, в разі використання малих доз (50–100 мг) препарат чинить протитривожний вплив завдяки блокаді гістамінових (H1-), адренергічних (α1- та α2-), серотонінових (5HT2A- та 5HT1A-) рецепторів. Це дає змогу успішно призначати кветіапін пролонгованої дії за наявності тривожних симптомів (Karur et al., 2000). Його сприятливий вплив на пацієнтів із нічними кошмарами може бути результатом дії на структуру сну та його швидку фазу (Robert et al., 2005). Кветіапін має вищу спорідненість до 5-HT2, ніж до D2-рецепторів, водночас він слабо зв'язується з рецепторами D2, що забезпечує їх тимчасову занятість і легке заміщення дофаміном. Завдяки цьому механізму препарат може зменшувати тривогу, поліпшувати настрій та когнітивні функції, а також зменшувати ризик виникнення екстрапірамідних побічних ефектів і гіперпролактинемії (Meltzer et al., 2001). Також згадані ефекти, як зазначають дослідники, можуть сприяти клінічній редукції симптомів ПТСР (Ahearn et al., 2003). У середніх дозуваннях (100–300 мг) кветіапін пролонгованої дії додатково блокує зворотне захоплення норادرаліну, зумовлюючи здатність ефективно зменшувати депресивну симптоматику. Завдяки таким властивостям кветіапін ухвалений FDA як засіб ад'ювантної (додаткової) терапії для лікування депресії, особливо в разі резистентних випадків та для аугментації дії антидепресантів. Слід також пам'ятати про відмінність початкових дозувань препаратів Кетилепт® і Кетилепт® Ретард: призначення пролонгованої форми в дозуванні 300 мг/добу впродовж наступних 20 годин забезпечує надходження до організму невеликої дози кветіапіну; оптимальним та безпечним є підвищення дозування препарату Кетилепт® Ретард до 600 мг і навіть до 800 мг щонайбільше за 2–3 дні (Мангубі, 2020). Застосування кветіапіну пролонгованої дії сприяє призначенню індивідуалізованої дози та чіткому відстеженню позитивного терапевтичного ефекту без ризику ятрогенії та без потреби в поліпрагмазії. Проте в будь-якому разі остаточне рішення про індивідуалізований підбір дози покладається на лікаря-практика.

Кетилепт®
Ретард
кветіапін

ПРАГНЕННЯ
ДОСКОНАЛОСТІ



Показання

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

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини чи будь-якого компонента препарату. Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому P450 3A4. **Побічні реакції.** Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астения, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Р.Л. №UA/8157/02/01-03-04-05. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина.

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

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



З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ

Пероральне і місцеве лікування больової форми діабетичної полінейропатії	8
Лікування нейропатичного болю в осіб старшого віку О.М. Біловол, І.І. Князькова	12
Фармакотерапія епілепсії у дітей та осіб молодого віку	20

ПСИХІАТРІЯ

Фармакологічне лікування біполярної манії: систематичний огляд і мережевий метааналіз подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень	2
Раннє виявлення психічних розладів у дітей та підлітків І.І. Марценковська, І.А. Марценковський, Т.О. Скрипник	6
Можливості аугментації при лікуванні пацієнтів із резистентною депресією	14
Настанови щодо лікування негативних симптомів при шизофренії	16
Клініко-психологічні особливості осіб з ознаками соціально-тривожного розладу, який асоціюється з травматичним досвідом О. Аврамчук	18

ІНСУЛЬТ

Інсульт у вагітних: оцінюючи ризики С.М. Стаднік	10
---	----

Результати опитування читацької аудиторії Видавничого дому «Здоров'я України»

Видавничий дім (ВД) «Здоров'я України» провів дослідження професійних інформаційних зацікавлень та вподобань серед читацької аудиторії своїх видань

Ми розпитали лікарів із числа наших постійних читачів про таке:

- Їхнє ставлення до інформаційних продуктів ВД «Здоров'я України» та ступінь затребуваності різноманітних інформаційних матеріалів
- Як найпопулярніші серед читачів канали онлайн-комунікації
- Про особливості сприйняття ними інформаційних і рекламних матеріалів (зображень) стосовно фармацевтичних препаратів
- Як часто наші читачі діляться з колегами такими матеріалами або інформацією та чи обговорюють їх із колегами

Тож як виглядає профіль читача ВД «Здоров'я України»? Це лікар, який:

- Цінує реферативну форму подачі актуальних зарубіжних публікацій та хоче бути в курсі наукових подій в Україні, тому й віддає перевагу вітчизняним професійним виданням
- Для отримання якісної інформації використовує цілеспрямований пошук в інтернеті, регулярно відвідує спеціалізовані веб-сайти та покладається на e-mail-підписки
- При виборі способу отримання професійних даних онлайн бере до уваги такі фактори, як зручність, вільний доступ, оперативність та можливість завантажити інформацію
- Серед месенджерів та соцмереж надає перевагу Viber, YouTube та Facebook, користується Telegram
- Найбільше цікавиться інформацією у таких форматах подання,
- як стислі переклади клінічних настанов та досліджень, аналіз клінічних випадків, огляди конференцій
- Стосовно джерел достовірної інформації про фармпрепарати більшою мірою покладається на клінічні рекомендації та дослідження
- Обов'язково приділяє увагу рекламним матеріалам, вважає їх частиною важливої професійної інформації, завдяки їм часто дізнається про появу нових препаратів на фармринку України
- Ділиться з колегами інформацією щоразу, як її отримує, при цьому надає перевагу особистому контакту (очному або за допомогою месенджерів) та електронній пошті
- Обговорює інформаційні матеріали про фармпрепарати зі своїми колегами

Нам є чим пишатися!

Більш як третина нашої аудиторії читає «Здоров'я України» понад 10 років! При цьому високий відсоток тих, хто знає про нас відносно недавно, може свідчити про активне збільшення кількості читачів за останні декілька років (імовірно, за рахунок розвитку онлайн-комунікації).

Для детальнішого ознайомлення з результатами дослідження, будь ласка, перейдіть за QR-кодом.



Ми цінуємо кожного із вас і дякуємо за довіру та цікавість до наших видань!

Здоров'я® України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



ВІСНИК
online

щомісячний дайджест
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Раннє виявлення психічних розладів у дітей та підлітків

Психічне здоров'я дітей і підлітків у закладах дошкільної та шкільної освіти викликає занепокоєння у педагогічних працівників. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 20% дітей у певному періоді свого життя мають значущі проблеми із психічним здоров'ям. Приблизно у 10% школярів відзначено розлади психіки та поведінки, найпоширенішими з яких є розлад дефіциту уваги / гіперактивності й розлад емоційної регуляції (депресивні та тривожні розлади). Проблеми зі шкільною адаптацією внаслідок розладів психіки та поведінки є головною причиною звернення батьків школярів по психіатричну допомогу. Такі діти потребують оцінювання дитячим психіатром наявних порушень, визначення ознак психічних розладів, їх клінічної типології, застосування спеціалізованих терапевтичних програм для контролю поведінки, психотерапевтичного супроводу освітнього процесу тощо.

Мережа інклюзивних ресурсних центрів Міністерства освіти та науки проводить оцінювання й корекційний супровід дітей з обмеженими можливостями, пов'язаними зі здоров'ям. Відповідно до міжнародних документів, «діти з особливими потребами» — це особи до 18 років, що потребують додаткової підтримки та спеціальної організації освітнього процесу (мають порушення психофізичного розвитку; з інвалідністю; біженці; працюючі неповнолітні; мігранти; представники національних або релігійних меншин; що живуть у сім'ях із низьким прожитковим мінімумом; безпритульні; сироти; мають захворювання СНІД/ВІЛ тощо).

В українському законодавстві використовується термін «діти з особливими освітніми потребами»; він розглядається у дещо вужчому розумінні — через призму інклюзивної освіти та, зокрема, охоплює дітей із порушенням психофізичного розвитку, а також з інвалідністю. Під категорією дітей, що мають особливі освітні проблеми, зазвичай підпадають школярі:

- із вадами слуху (глухі, оглухлі, зі зниженим слухом);
- із вадами зору (сліпі, осліплі, зі знизеним зором);
- з інтелектуальною недостатністю (розумово відсталі, із затримкою психічного розвитку);
- із мовленнєвими порушеннями (розладами рецептивного, експресивного мовлення, артикуляції);
- із порушеннями опорно-рухового апарату (затримкою розвитку рухових навичок, позної та рухово-моторної координації);
- зі складною структурою порушень (розумово відсталі сліпі чи глухі; сліпоглухонімі тощо, останнім часом діти з розладами аутистичного спектра);
- зі специфічними розладами формування шкільних навичок (дислексією, дисграфією, дискалькулією).

Значно рідше, відповідно до нормативно-правових документів Міністерства освіти та науки, як особливі освітні проблеми дитини ідентифікуються емоційно-вольові порушення, порушення соціальної взаємності, емоційної та соціальної перцепції аутистичного спектра, розлади уваги та імпульс-контролю, стигматизуючі прагматичні розлади мовлення, повторювані рухи й вокалізації, форми поведінки.

Батьки та вчителі багатьох школярів, які мають труднощі з регулюванням свого настрою та імпульс-контролем без психіатричної інвалідності й діагностованих в інклюзивних ресурсних центрах розладів розвитку, відчувають серйозні труднощі зі шкільною адаптацією та академічною успішністю. Хоча спеціальна освіта може надавати послуги із психічного здоров'я ідентифікованим дитячим психіатром учням, більшість із таких дітей, які не отримують послуг спеціальної освіти, зазвичай позбавлені корекційно-педагогічних втручань. Шкільний персонал часто має труднощі щодо виявлення учнів із проблемами психічного здоров'я і високим ризиком інцидентів екстерналізованої проблемної поведінки.

Вчителям також буває важко визначити інтерналізовану дезадаптивну поведінку учнів. Діти з такою поведінкою зазвичай не втручаються в навколишнє середовище

у класі й не заперечують авторитету вчителя, проте мають підвищений ризик самошкодження та суїцидів.

З огляду на те, що проблеми психічного здоров'я є поширеними серед дітей шкільного віку, від педагогів очікують, що вони діятимуть як перша лінія профілактики несприятливого перебігу психічних розладів, їх впливу на здатність до навчання. Для цього освітяни мають набути таких навичок, як-от:

1. Встановлення ознак дезадаптивної поведінки у школярів із проблемами психічного здоров'я.
2. Визначення проявів екстерналізації та інтерналізації.
3. Втручання у специфічних групах ризику.

Профілактичні заходи мають включати розуміння поведінки, яка не обов'язково буває проблематичною для навчання у класі, але в кінцевому підсумку впливає на соціальну успішність учнів у школі та житті за межами школи.

Екстерналізована неадаптивна поведінка

Екстерналізована поведінка спрямована назовні, на соціальне середовище [1]. Учні можуть демонструвати різні варіанти екстерналізованої дезадаптивної поведінки, зокрема:

- дратівливість (irritability), гнівливість (anger) та ворожість (hostility), зумовлені афективними порушеннями;
- ажитацію (agitation), яку пов'язують із розладами поведінки при тривозі;
- упередженість щодо ворожої налаштованості інших дітей, вчителів (hostile attribution bias), емоційну імпульсивність (emotional impulsivity), зумовлену когнітивними/нейрокогнітивними розладами.

Впізнання та розмежування зазначених варіантів екстерналізованої поведінки викликає значні складнощі у педагогічних працівників [2-9]. Діти та підлітки із такими фенотипами неадаптивної поведінки створюють проблеми у шкільному середовищі. Якщо неадаптивна поведінка повторюється, її епізоди мають певну тривалість і різноманітність проявів. Вона має бути перевірена на відповідність критеріям психічного розладу (згідно з вимогами сучасних діагностичних класифікацій МКХ-11 та DSM-5), зокрема 1 із 6 діагностичних категорій, як-от:

1. Опозиційно-девіантний розлад (Oppositional Defiant Disorder) — патерн аргументованої та зухвалої поведінки, із мстивістю, дратівливістю.

2. Кондуктивний (антисоціальний) розлад поведінки (Conduct Disorder) — патерн повторюваної девіантної поведінки з агресією до людей або тварин, випадками знищення майна, крадіжками, серйозним порушенням соціальних правил дітьми та підлітками до 18 років.

3. Антисоціальний особистісний розлад (Antisocial Personality Disorder) зазвичай діагностують в осіб >18 років, але подекуди неповнолітні розглядаються у групі ризику щодо цього розладу.

4. Межовий розлад особистості (Borderline Personality Disorder) — патерн поведінки при первазивному розвитку із нестабільністю міжособистісних стосунків, емоційної регуляції, виразною імпульсивністю, починаючи з раннього дорослішання.

5. Експлозивний поведінковий розлад (Intermittent Explosive Disorder) — патерн поведінки із повторюваними епізодами імпульсивних дій, агресивними спалахами, непропорційними подразнику провокацій у дітей >6 років.

6. Розлад дефіциту уваги / гіперактивності (Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder) — патерн поведінки з неухильністю та/чи гіперактивністю або імпульсивністю, які заважають функціонуванню або розвитку і не можуть бути пояснені іншим психічним розладом.

Діагностика психічних розладів є ключовою компетенцією дитячого лікаря-психіатра. Порядок її проведення регламентується нормами законодавства про охорону психічного здоров'я, зокрема потребує інформованої письмової згоди обох батьків. Педагогічний працівник може поради́ти батькам звернутися по спеціалізовану психіатричну допомогу до дитячого лікаря-психіатра, але не має права вимагати результати цього обстеження. Школа може запросити дитячого психіатра як консультанта із питань проблемної поведінки дитини, але фахівець має обмежитися спостереженням за поведінкою дитини у групі, але не має проводити психіатричний огляд без згоди батьків.

До сфери компетенції педагогічного працівника відноситься встановлення одного із трьох варіантів екстерналізованої поведінки, як-от агресія, протестна поведінка з невиконанням загальних правил поведінки у закладі та імпульсивна поведінка.

Агресія проявляється як навмисні словесні погрози на адресу однолітків і шкільного персоналу, фізичні агресивні дії (наприклад, кидання речей, удари ногами, кусання), які завдають фізичної шкоди та шкоди майну інших. Це не означає, що всі випадки агресії слід розцінювати як зумовлену психічними розладами екстерналізовану поведінку. Важливо зважати на тяжкість, брутальність проявів, їх повторюваність протягом певного часу. Демонстрація стійких агресивних дій упродовж шести місяців не вважається типовою поведінкою і може свідчити про наявність психічного розладу.

Більшість експертів розрізняють два клінічні фенотипи агресії, навіть якщо використовуються різні назви:

- агресія з ворожістю (також відома як реактивна, імпульсивна чи афективна агресія) — дія, яка має на меті насамперед заподіяння шкоди іншій людині;
- інструментальна агресія (більше відома як проактивна або попереджувальна) — дії, які є засобом для розв'язання проблем або досягнення різних цілей.

Існує позитивна кореляція між переживанням та виразом гніву. Гнів завжди пов'язаний із фізіологічним збудженням та підготовкою до агресії. Гнів та імпульсивність позитивно корелюють із ворожістю, але не з інструментальною агресією. Імпульсивність та асоційована з нею агресія тісно пов'язані з емоційним збудженням, ситуацією нестачі спілкування, але не з інструментальною агресією. Зрештою, ворожість позитивно корелює з гнівом та різними видами агресії, але не зі ступенем її виправдування.



І.І. Марценковська



І.А. Марценковський



Т.О. Скрипник

Агресивна поведінка у дитини може бути зумовлена травматичним досвідом, зокрема, коли члени сім'ї виявляють один до одного та до дитини вербальну або фізичну агресію, низькою самооцінкою внаслідок поганих академічних навичок, булінгу в школі й навіть історією підкріплення, пов'язаною з агресивною або насильницькою поведінкою. Такі діти часто мають дефіцит соціальної когніції, не повністю розуміють контекст складних соціальних ситуацій, поводяться «негнучко».

Протестна поведінка з невиконанням загальних правил поведінки у закладі

Неадаптивне невиконання загальних правил поведінки в закладі зазвичай проявляється у двох різних формах [10, 11].

Перша форма передбачає поведінку школярів, яка постійно суперечить встановленим правилам. Тобто дитина не дотримується добре відомих учням правил (наприклад, сидіти на призначених місцях, просити дозволу вийти із класу в туалет, зберігати тишу під час навчання, дотримуватися правил поведінки в коридорах закладу впродовж перерви / після занять, користування шафою тощо).

Другою формою тяжкої неадаптивної протестної поведінки є стійка аргументована поведінка або істерики, пов'язані з невинуватими вимогами дитини. Вона може кричати, плакати, скиглити, сваритися, битися, кидати предмети, ховатися під меблями чи бити по них ногами, кусатися або плюватися.

Як і у випадку з агресією, протестна поведінка з невиконанням загальних правил поведінки в закладі може свідчити про наявність психічного розладу в разі, якщо вона часто повторюється протягом шести місяців.

Імпульсивна поведінка

Імпульсивність поведінки нерідко проявляється у вигляді раптових спалахів агресії на тлі неухильності, відволікання, неорганізованості, непосидючості. Ці спалахи можуть супроводжуватися знищенням майна, криками, ударами, зокрема ногами. Неухильність визначається як неспроможність утримувати увагу під час виконання завдань протягом тривалого періоду часу, труднощі

зі згадуванням деталей при описі подій, переказі прочитаного, неможливістю підтримувати спільну увагу при дискусіях, висловлюваннями не на тему [11].

Дезорганізованість — це відсутність здатності виконувати завдання, що потребують кількох послідовних кроків. Така поведінка не є заздалегідь визначеною і є результатом проблем або стресу, напруження, яке учень відчуває всередині себе.

Як і у випадку з агресією та складним темпераментом, імпульсивна поведінка має часто повторюватися протягом шести місяців, аби вважатися розладом.

Інтерналізована неадаптивна поведінка

Інтерналізована неадаптивна поведінка відноситься до поведінки, спрямованої всередину, безпосередньо на індивіда. Двома діагностичними категоріями інтерналізованих розладів поведінки є розлади, пов’язані з тривогою, та розлади настрою [11, 12].

Тривожні розлади

Неадаптивні поведінкові, психологічні реакції з проявами наступальної чи захисної агресії на людей або в ситуаціях, які не становлять реальної фізичної чи психологічної загрози, можуть бути зумовлені тривогою. Тривожні розлади супроводжуються тілесними відчуттями, зокрема характеризується:

- підвищенням частоти серцевих скорочень;
- зростанням частоти дихання;
- напругою м’язів.

Розуміння внутрішніх механізмів такої поведінки є важливим для надання допомоги та проведення психотерапевтичних втручань, але визначити учня з генералізованим або епізодичним тривожним розладом на основі проявів цієї поведінки педагогам складно. Однак діти та молодь з неадаптивною поведінкою, асоційованою із приступами тривоги або її коливаннями, демонструють спостережувану поведінку: нерідко усамітнюються, можуть упереджено уникати ситуацій, які викликають посилення тривоги. Частими проявами неадаптивної поведінки при тривожних розладах є пропуски уроків, прогули, залишення навчальної кімнати на тривалий період часу, відмова ходити до школи за надуманими причинами, уникання спілкування з однолітками за межами школи.

Розлади настрою

Розлади настрою характеризуються порушеннями настрою та загального функціонування учня (режиму сну/харчування, здатності виконувати повсякденні завдання). Подібно до учнів із тривожними розладами, діти, що страждають на розлади настрою, демонструють різноманітну внутрішню поведінку, як-от:

- руйнівне мислення;
- зниження енергії;
- суїцидальні думки;
- самоушкоджувальна поведінка.

Діти не схильні обговорювати ці переживання з батьками та педагогами, що ускладнює їх визначення. Автоагресивні дії школяра часто бувають несподіванкою для батьків та вчителів. Окремі форми поведінки у дітей із депресивними розладами є помітнішими і можуть бути встановлені педагогами. Зокрема, це не властиві раніше дитині труднощі із завершенням шкільних вправ, швидке підвищення або зниження ваги, скарги на біль у шлунку, втрата інтересу до видів діяльності, незацікавленість заняттями, які їй раніше подобалися.

Педагоги мають усвідомлювати, що екстерналізована неадаптивна поведінка може відбуватися разом з інтерналізованою.

Практичні рекомендації для педагогічних працівників

Контрольовані дослідження свідчать про ефективність педагогічних втручань на рівні класу для запобігання соціальних

та емоційних проблем у дітей шкільного віку шляхом зміни негативних моделей мислення та сприяння саморегуляції [13-14]. Однак для того щоб учні з особливими освітніми проблемами отримали підтримку, їх спочатку потрібно ідентифікувати. У класі вчителі мають знати про типову поведінку учнів, яка є індикатором можливих проблем із психічним здоров’ям.

Екстерналізовану поведінку легше визначити в класі, оскільки вона руйнує встановлене в ньому середовище (табл. 1).

Табл. 1. Варіанти неадаптивної поведінки дітей шкільного віку при екстерналізованих поведінкових розладах	
Екстерналізовані розлади	Неадаптивна поведінка у закладі освіти
Розлад дефіциту уваги / гіперактивності	1. Учень постійно вередує (стукає руками чи ногами, шумить, не може всидіти, регулярно встає з місця) 2. Учню важко працювати над одним завданням протягом тривалого періоду часу і підтримувати висловлювання на тему під час обговорень у класі 3. Матеріали учня неорганізовані, він регулярно забуває або втрачає завдання 4. Учень часто пропускає деталі в завданнях та інструкціях від педагогів і батьків Розлад дефіциту уваги / гіперактивності характеризується стійкою формою (≥6 місяців) неуважності та/або гіперактивності/імпульсивності, що має прямий негативний вплив на навчальне або соціальне функціонування. Ступінь неуважності та гіперактивності/імпульсивності виходить за межі нормальних варіацій, очікуваних для віку та рівня інтелектуального функціонування дитини. Неуважність впливає на значні труднощі у підтриманні уваги при виконанні учбових завдань, що потребує високого рівня стимуляції або частой винагороди, також наявні відволікання та проблеми з організацією. Гіперактивність відноситься до надмірної рухової активності та труднощів із утриманням нерухомості, найчастіше – в очевидних і структурованих ситуаціях, що потребує поведінкового самоконтролю. Імпульсивність – це схильність діяти у відповідь на негайні подразники, не обмірковуючи чи не враховуючи ризики та наслідки. Прояви неуважності та/або гіперактивності/імпульсивності мають бути очевидними в різних ситуаціях або обставинах (вдома, у школі, при взаємодії з однолітками, позашкільній активності), але, ймовірно, відрізнятимуться залежно від структури та вимог обставин
Кондуктивний поведінково-дисоціальний розлад	1. Учень знущається, погрожує, вербально або фізично нападає на інших учнів, викладача, персонал (наприклад, кричить, лається, б’ється, штурхає ногами меблі, плюється, кидає предмети) 2. Учень новимисно знищує майно інших однолітків та співробітників (наприклад, книги, олівці та комп’ютери) 3. Учень залишає клас, уникає відвідування уроків або регулярно прогулює школу 4. Учень регулярно краде предмети в інших дітей, батьків і співробітників Кондуктивний поведінково-дисоціальний розлад характеризується повторюваними та стійкими патернами поведінки, при яких порушуються основні права оточуючих чи відповідні віку суспільні норми і правила, як-то немотивована агресія щодо людей або тварин, знищення майна, обман чи крадіжка, серйозні порушення правил, проблеми із законом. Модель поведінки досить серйозна: вона може призвести до значних порушень в особистісній, сімейній, соціальній, освітній, професійній або інших важливих сферах функціонування. Основні поведінкові прояви мають зберігатися протягом значного періоду часу (≥12 місяців)
Опозиційно-викличний розлад поведінки	1. Учень легко дратується, проявляє вербальну агресію до інших учнів та співробітників школи (наприклад, кричить, лається, протестує) 2. Учень часто сперечається із вчителями, працівниками школи чи будь-якими авторитетними особами, коли до нього чи неї висувуються вимоги 3. Учень відмовляється виконувати будь-які вказівки вчителя, шкільного персоналу чи інших авторитетних осіб 4. Учень регулярно завожає іншим дітям слухати або працювати на уроці (наприклад, шумить, вигукує, кидає олівці чи папірці) Стійка незмінна модель поведінки (≥6 місяців) демонстративно зухвалою, провокаційною або злостивого характеру, яка зустрічається частіше, ніж зазвичай, може бути в осіб відповідного віку й рівня розвитку та характеризується порушеннями взаємодії як у сімейному колі, так і поза ним. Проявляється переважно у постійному гнівливому або дратівливому настрої з різкими перепадами, спалахами невдоволення, а також у спланованій і зухвалій поведінці. Модель поведінки досить серйозна: вона здатна спричинити значні порушення в особистісних, сімейних, соціальних, освітніх, професійних або інших важливих сферах функціонування дитини

Табл. 2. Варіанти неадаптивної поведінки дітей шкільного віку при інтерналізованих поведінкових розладах	
Екстерналізовані розлади	Неадаптивна поведінка у закладі освіти
Розлади, пов’язані з тривожністю	1. В учня різко зменшується кількість виконаних шкільних і домашніх завдань 2. Учень легко дратується, що може призвести до крику чи бійки з персоналом та однолітками 3. Учень постійно втомлюється, скаржиться на втому або засинає на уроці 4. Учень регулярно негативно ставиться до себе (наприклад, «Я погана дитина», «Мене всі ненавидять», «Мені ніхто не вірить, я просто все зіпсує»)
Афективні розлади	1. Учень раптово припинає поточну шкільну діяльність (наприклад, учнівське самоврядування, шкільні спортивні заняття чи шкільні клуби), в якій він колись активно брав участь 2. Учень має труднощі з виконанням шкільних завдань і постійно починає роботу заново або має проблеми з початком роботи 3. Учень демонструє різке зниження або підвищення ваги за короткий проміжок часу 4. Учень постійно втомлюється, скаржиться на втому або засинає на уроці 5. Здатність учня копіювати нотатки, писати під час виконання завдань або виконувати класні завдання різко погіршилася 6. Учень демонструє раптову зміну ставлення до виконання шкільних завдань, із натхненням виконує їх протягом 2-3 шкільних днів, стає надмірно балакучим 7. Учень стає дезорганізованим, втрачає підручники, зошити, намагається «бути в темі» під час обговорень у класі

Хоча специфічні ознаки учня з інтерналізованим розладом поведінки важче спостерігати і виявляти, є деякі ознаки, які педагогічні працівники можуть помітити у класі (табл. 2).

Існує значне перекриття екстерналізованих та інтерналізованих розладів поведінки, оскільки поведінка, пов’язана з розладами настрою, зазвичай є початковим індикатором інших проблем психічного здоров’я у школярів.

Незалежно від проблеми із психічним здоров’ям, із якою може стикнутися учень,

найважливішим є просто визначення того, що він може мати особливі освітні проблеми, потребувати ранніх педагогічних втручань у класі, скерованих на дитину та членів групи його первинної підтримки, а також спеціалізованої дитячої психіатричної допомоги [15].

Висновки

Розв’язання проблем психічного здоров’я учнів загальноосвітніх шкіл є складним багатовимірним процесом. Обізнаність вчителів щодо поведінки, пов’язаної з розладами психічного здоров’я, є важливою, оскільки вони мають унікальну нагоду щоденно спостерігати за поведінкою учнів. Оскільки викладачі — перша лінія підтримки для більшості учнів у закладах освіти, то неодмінно мають набути навичок визначення ознак інтерналізації та екстерналізації неадаптивної поведінки, які можуть сигналізувати про те, що учень бореться із проблемою психічного здоров’я.

Перший крок допомоги — це усвідомлення, другий — доведення проблем до відповідного шкільного персоналу, який може надати допомогу, до батьків дитини. Педагоги мають переглянути свою готовність проводити первинну профілактику, визначати особливі освітні проблеми, пов’язані з розладами психіки в учнів, здійснювати ранні втручання. Допоки не існує вичерпного звіту з описом обсягу послуг, доступних для учнів із проблемами психічного здоров’я в школах.

Література

1. Furlong M.J., Morrison G.M., Jimerson S.R. Externalizing behaviors of aggression and violence and the school context. In R.B. Rutherford, M.M. Quinn & S.R. Mathur (Eds.). Handbook of research in emotional and behavioral disorders. New York: Guilford, 2004. P. 243-261.
2. Stringaris A., Vidal-Ribas P., Brotman M.A., Leibenluft E. Practitioner review: definition, recognition, and treatment challenges of irritability in young people. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2018. Vol. 59, № 7. P. 721-739.
3. Veenstra L., Bushman B.J., Koole S.L. The facts on the furious: a brief review of the psychology of trait anger. *Current Opinion in Psychology*. 2018. Vol. 19. P. 98-103.
4. Kassirer H. Anger disorders: Definition, diagnosis, and treatment. *Taylor & Francis*. 2014. 160 p.
5. Ramirez J.M., Andreu J.M. Aggression, and some related psychological constructs (anger, hostility, and impulsivity) Some comments from a research project. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2006. Vol. 30, № 3. P. 276-291.
6. Nordstrom K., Zun L.S., Wilson M.P., Stiebel V., Ng A.T., Bregman B., Anderson E.L. Medical evaluation and triage of the agitated patient: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Medical Evaluation Workgroup. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2012. Vol. 13, № 1. P. 3.
7. San L., Marksteiner J., Zwanzger P., Figuero M.A., Romero F.T., Kyropoulos G., Boldeanu A. State of acute agitation at psychiatric emergencies in Europe: the STAGE study / Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH, 2016. Vol. 12. P. 75.
8. Martinelli A., Ackermann K., Bernhard A., Freitag C.M., Schwenck C. Hostile attribution bias and aggression in children and adolescents: A systematic literature review on the influence of aggression subtype and gender. *Aggression and violent behavior*. 2018. Vol. 39. P. 25-32.
9. Van Lieshout M., Luman M., Schwenen L.J.S., Twisk J.W.R., Faraone S.V., Heslenfeld D.J., Oosterlaan J. The course of neurocognitive functioning and prediction of behavioral outcome of ADHD affected and unaffected siblings. *Journal of abnormal child psychology*. 2019. Vol. 47, № 3. P. 405-419.
10. Johnson C., Eva A.L., Johnson L., Walker B. Don’t turn away: Empowering teachers to support students’ mental health. *Clearing House*. 2011. Vol. 84. P. 9-14.
11. Kauffman J.M., Landrum T.L. Characteristics of emotional and behavioral disorders of children and youth (10th ed.). Upper Saddle River, NJ: Pearson, 2013.
12. Gresham F.M., Kern L. Internalizing behavior problems in children and adolescents. In R.B. Rutherford, M.M. Quinn, S.R. Mathur (Eds.). *Handbook of research in emotional and behavioral disorders*. New York: Guilford, 2004. P. 262-281.
13. Anthony B.J., Anthony L.G., Morrel T.M., Acosta M. Evidence for social and behavior problems in low-income, urban preschoolers: Effects of site, classroom, and teacher. *Journal of Youth and Adolescence*. 2005. Vol. 34. P. 31-39.
14. Polsgrove L., Smith S.W. Informed practice in teaching self-control to children with emotional and behavioral disorders. In R.B. Rutherford, M.M. Quinn, S.R. Mathur (Eds.). *Handbook of research in emotional and behavioral disorders*. New York: Guilford, 2004. P. 399-425.

Пероральне і місцеве лікування больової форми діабетичної полінейропатії

Резюме оновлених практичних рекомендацій Американської академії неврології

Цукровий діабет (ЦД) – найпоширеніша причина периферичної нейропатії (ПН), відповідальна за 32-53% випадків захворювання [1-4]. Больова форма діабетичної нейропатії (БДН) спостерігається в більш як 16% пацієнтів із ЦД. Треба зазначити, що цей симптом для лікарів не завжди є приводом для обговорення з пацієнтами, тому біль часто залишається нелікованим [5]. БДН, навіть у порівнянні з безбольовою формою нейропатії, негативно впливає на фізичний і психічний аспекти якості життя хворих [6]. Велике національне репрезентативне дослідження показників надання медичної допомоги показало, що для лікування болю, пов'язаного з ПН, найчастіше призначають опіоїди, за якими слідують габапентин, прегабалін, дулоксетин, амітриптилін і венлафаксин [7].

Лікарі продовжують широко використовувати опіоїди в пацієнтів із БДН, незважаючи на позицію Американської академії неврології (AAN) та настанови Центрів з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), що рекомендують з обережністю застосовувати опіоїди особам із хронічним нераковим болем [8, 9].

За даними CDC, смертність від передозування опіоїдами зросла під час пандемії, що підкреслює важливість належного призначення цих засобів [10].

Для оцінки результатів великої кількості нових рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які вивчали різні підходи до лікування болю в пацієнтів із БДН, і висвітлення альтернатив опіоїдів у цій популяції був проведений метааналіз РКД, де оцінювали ефективність окремих ліків, а також класів препаратів, які зазвичай використовують із цією метою. На основі результатів метааналізу були оновлені рекомендації AAN2011 року щодо лікування БДН [11].

Крім того, дослідники мали на меті оцінити вплив на БДН різних класів ліків, тоді як більшість попередніх рекомендацій і систематичних оглядів були зосереджені виключно на окремих препаратах [11-14]. Розуміння того, чи однаково препарати одного класу зменшують больовий синдром, впливає на вибір оптимального лікування цього поширеного стану; такий фактор, як вартість, доводиться часто враховувати під час вибору між знеболювальними препаратами одного класу та вирішенням, на які засоби перейти після невеликого лікування.

Ця настанова має на меті відповісти на запитання щодо ефективності застосування пероральних або місцевих фармакологічних засобів для зменшення болю, проти плацебо або активного препарату порівняння, в осіб із БДН.

Опис аналітичного процесу

У листопаді 2017 року Підкомітет із настанов (GS) AAN скликав групу клініцистів, які спеціалізуються на лікуванні БДН. До групи увійшли спеціалісти з інформаційного наповнення, методології, члени AAN GS і захисники інтересів / представники пацієнтів. Тих осіб, чия участь могла супроводжуватися фінансовим конфліктом або чия професійна та інтелектуальна упередженість знизилася б довіру до результатів огляду, було виключено.

Для оцінки заздалегідь визначили п'ять класів пероральних препаратів:

- габапентиноїди (габапентин і прегабалін);
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗЗСН; дулоксетин, венлафаксин і десвенлафаксин);
- трициклічні антидепресанти (ТЦА; амітриптилін, нортриптилін, іміпрамін);

- блокатори натрієвих каналів (БНК; карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин, вальпроєва кислота, лакосамід);
- засоби з подвійним механізмом дії (ІЗЗСН/опіоїди; трамадол і тапентадол).

На основі систематичного аналізу даних комісія обґрунтувала рекомендації та сформулювала принципи надання медичної допомоги.

Аналіз доказів

Нижче наведено резюме проведеного аналізу. Повний текст оновлених рекомендацій, зокрема більш детальний опис аналітичного процесу, можна переглянути за посиланням aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/1038.

Пероральні засоби

Інформація про дози, тривалість застосування та ефективність окремих класів препаратів щодо зменшення болю при ДПН

проти плацебо або активного препарату порівняння відображена в таблицях 1 і 2.

Топічні препарати

Капсаїцин, імовірно, зменшує біль ефективніше за плацебо (ССВ 0,30; 95% ДІ 0,14-0,47; незначний ефект, низька сила доказів; 1 дослідження класу I із 8% і 1 дослідження класу II з 0,075% капсаїцином).

Пластир NitroSense, імовірно, зменшує біль ефективніше за плацебо (ССВ 0,59; 95% ДІ 0,14-0,47; середній ефект, низька сила доказів; 1 дослідження класу II).

Citrullus colocynthis, імовірно, зменшує біль ефективніше за плацебо (ССВ 0,91; 95% ДІ 0,36-1,45; значний ефект, низька сила доказів; 1 дослідження класу II).

Спрей гліцерилтринітрату, імовірно, зменшує біль ефективніше за плацебо (ССВ 1,19; 95% ДІ 0,55-1,83; значний ефект, низька сила доказів; 1 дослідження класу II).

Топічний клонідин, імовірно, зменшує біль не більше, ніж плацебо (ССВ 0,29; 95% ДІ від -0,01 до 0,58); низька сила доказів; 1 дослідження класу II).

Трансдермальні пластирі з бупренорфіном, імовірно, зменшують біль не більше, ніж плацебо (ССВ 0,23; 95% ДІ від -0,09 до 0,55); низька сила доказів; 1 дослідження класу II).

Практичні рекомендації

Обґрунтування рекомендації 1. БДН є поширеним ускладненням ЦД і частіше спостерігається в пацієнтів із більшою

тривалістю діабету і поганим глікемічним контролем [34-36]. Хворих на ЦД потрібно періодично обстежувати на наявність ПН та нейропатичного болю, хоча оптимальна частота такої оцінки не встановлена. Більшість досліджень, які вивчали ефективність лікування БДН, оцінювали виразність болю за допомогою візуальних аналогових шкал (ВАШ), числових рейтингових шкал або подібних засобів. Такі шкали зазвичай використовують у клінічній практиці, але вони не дають уявлення про вплив болю на функціонування і самопочуття пацієнтів. Інші шкали, які оцінюють вплив болю на функціонування (Короткий опитувальник оцінки вираженості болю при БДН) [37] або якість життя (Норфолкський опитувальник для оцінки якості життя при ДПН) [38], можуть надати вагомішу інформацію для оцінки необхідності лікування та його успішності.

Рекомендація 1

Лікарі мають оцінювати пацієнтів із ЦД на предмет периферичного нейропатичного болю та його впливу на функції та якість життя цих пацієнтів (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 2. Продемонстровано, що кілька класів фармакологічних препаратів зменшують біль у пацієнтів із БДН. Однак досягти повного усунення симптомів часто не вдається. Пацієнти очікують вираженого полегшення болю, а багато хто – його повного усунення [39]. Для збільшення задоволеності пацієнтів варто узгодити їх очікування з реальною ефективністю втручань (у клінічних дослідженнях вважається успіхом зменшення болю приблизно на 30%).

Рекомендація 2

Розпочинаючи фармакологічні втручання при БДН, клініцисти мають пояснити пацієнтам, що метою лікування є зменшення, а не повне усунення болю (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 3. При лікуванні пацієнтів із БДН важливо оцінити інші фактори, які можуть впливати на сприйняття болю та якість життя. Пацієнти з ЦД частіше, ніж представники загальної популяції, мають розлади настрою (найчастіше великий депресивний розлад) і порушення сну (особливо обструктивне апное уві сні) [40, 41]. Настрій і сон можуть впливати на сприйняття болю [42, 43]. Тому одночасне лікування розладів настрою і сну може допомогти зменшити біль і покращити якість життя незалежно від безпосереднього лікування БДН. Деякі методи лікування БДН також можуть сприятливо впливати на настрій і сон (наприклад, ТЦА і ІЗЗСН) і, відповідно, мати переваги завдяки цим механізмам.

Рекомендація 3

Клініцисти мають проводити скринінг із метою виявлення в пацієнтів із БДН супутніх розладів настрою та сну і лікувати їх належним чином (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 4. БДН є дуже поширеним захворюванням, яке значуще впливає на якість життя [6]. Результати метааналізів продемонстрували докази ефективності щодо зменшення болю чотирьох класів пероральних препаратів: ТЦА, ІЗЗСН, габапентиноїдів і БНК. Точніша оцінка сили ефекту та відповідних довірчих

Таблиця 1. Дозування і тривалість застосування пероральних і топічних засобів для зменшення больового синдрому при БДН			
Клас препарату	Препарат	Доза, мг/добу	Тривалість, тиж
ІЗЗСН	Дулоксетин	40-60	12
ІЗЗСН	Венлафаксин	150-225	6
ІЗЗСН	Десвенлафаксин	200	13
Габапентиноїди	Габапентин	900-3600	4-8
Габапентиноїди	Прегабалін	300-600	5-12
Габапентиноїди	Мірогабалін	15-30	5
БНК	Окскарбазепін	1400-1800	16
БНК	Ламотриджин	200-400	6
БНК	Лакосамід	400	12
БНК	Вальпроєва кислота	1000-1200 або 20 мг/кг/добу	4-12
ТЦА	Амітриптилін	75-150	6
Капсаїцин	Капсаїцин	8% для 30-хвилинних аплікацій або 0,075% 4 рази на добу	12

Таблиця 2. Ефективність різних класів пероральних препаратів при БДН						
Клас препаратів	ССВ*	НДМ	ВДМ	Кількість публікацій	Кількість пацієнтів	Висновок
Габапентиноїди	0,44	0,25	0,63	16	3550	Імовірно, зменшить біль ефективніше за плацебо
БНК	0,56	0,25	0,87	5	566	Імовірно, зменшить біль ефективніше за плацебо
ІЗЗСН	0,47	0,34	0,60	9	1884	Імовірно, зменшить біль ефективніше за плацебо
ІЗЗСН/опіоїди	0,62	0,38	0,86	4	775	Імовірно, зменшить біль ефективніше за плацебо
ТЦА	0,95	0,15	1,75	3	139	Імовірно, зменшить біль ефективніше за плацебо
Примітки: ССВ – стандартне середнє відхилення; НДМ – нижня довірна межа; ВДМ – верхня довірна межа; * – ССВ >0 означає, що втручання є клінічно ефективнішим, ніж плацебо.						

інтервалів виявила їх зіставність для всіх цих класів препаратів, що не дає можливості рекомендувати якийсь один засіб з огляду на його переваги над іншими.

Рекомендація 4

Для зменшення болю пацієнтам із БДН клініцисти мають призначати ТЦА, ІЗЗСН, габапентиноїди і/або БНК (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 5. Деякі пацієнти віддають перевагу місцевим, нетрадиційним або нефармакологічним втручанням, тому важливо мати можливість запропонувати заходи, які відповідають цим уподобанням. З огляду на негативні наслідки опіоїдної терапії, необхідні варіанти ефективних неопіоїдних засобів для зменшення болю в пацієнтів, в яких початкове лікування виявилось неефективним [8, 9]. Було показано, що ТЦА, ІЗЗСН, габапентиноїди і БНК зменшують виразність болю в пацієнтів із БДН. Хоча інші заходи менш добре вивчені, принаймні одне РКД підтримує використання інших втручань, таких як місцеві (капсаїцин, спрей гліцерилтринітрату, Citrullus colocynthis), нетрадиційні (гінкго білоба) і нефармакологічні засоби (фізичні вправи, когнітивно-поведінкова терапія — КПТ) [44]. Є послідовні помірні докази ефективності використання КПТ для лікування багатьох типів хронічного болю [45, 46]. І хоча досі немає переконливих прямих доказів ефективності КПТ при БДН, є багатообіцяючий успішний досвід використання КПТ у терапії деяких видів нейропатичного болю [47, 48].

Рекомендація 5а

Під час вибору одного з ефективних пероральних, місцевих, нетрадиційних і нефармакологічних втручань для лікування БДН клініцисти можуть урахувати побажання пацієнтів (рівень С).

Рекомендація 5б

Пацієнтам, які віддають перевагу місцевим, нетрадиційним або нефармакологічним втручанням, можна запропонувати місцеві (капсаїцин, спрей гліцерилтринітрату, Citrullus colocynthis), нетрадиційні (гінкго білоба) або нефармакологічні втручання (КПТ, фізичні вправи, тайцзи) (рівень С).

Обґрунтування рекомендації 6. Окремі фармакологічні засоби з класів ТЦА, ІЗЗСН, габапентиноїдів і БНК мають порівнянну ефективність щодо кінцевої точки вираженості нейропатичного болю. Проте є специфічні для класу і препарату відмінності в потенціалі виникнення та характері побічних реакцій. Наприклад, потенційні антихолінергічні побічні ефекти ТЦА можуть гірше переносити пацієнти із закрепам, затримкою сечі або ортостатичною гіпотензією. Аналогічно, такі потенційні побічні ефекти ІЗЗСН і БНК, як нудота, втома і запаморочення, можуть погано переносити пацієнти з уже наявними аналогічними симптомами. Узявши до уваги, що габапентиноїди здатні спричинювати периферичні набряки, ці ліки необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам із периферичними набряками через наявність таких супутніх патологій, як захворювання серця, нирок або печінки. Потенційними побічними ефектами вальпроєвої кислоти є тератогенний вплив (дефекти нервової трубки), а також гепатотоксичність, панкреатит, гіпонатріємія і панцитопенія [49]. У разі використання багатьох із цих препаратів потрібне корегування дози відповідно до функції нирок, тому її необхідно дослідити перед призначенням лікування. Також потрібно обговорити вартість препарату і побажання пацієнта. Крім того, такі супутні захворювання, як депресія/тривога (ТЦА та ІЗЗСН) і судоми (габапентиноїди і БНК), можуть зробити призначення певних терапевтичних класів доцільнішим унаслідок наявності подвійних показань.

Рекомендація 6а

З огляду на порівнянну ефективність, під час вибору засобу для лікування БДН клініцисти мають урахувати інші фактори, зокрема потенційні побічні ефекти, супутні захворювання пацієнта, вартість ліків та уподобання пацієнта (рівень В).

Рекомендація 6б

Лікарі не мають призначати вальпроєву кислоту пацієнтам репродуктивного віку з БДН (рівень В).

Рекомендація 6с

Зважаючи на потенційний ризик виникнення серйозних побічних ефектів, лікарі не мають призначати вальпроєву кислоту пацієнтам із БДН, якщо тільки всі інші ефективні препарати не принесли бажаного ефекту (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 7. Можливо, для визначення лікування, найефективнішого для конкретного пацієнта з БДН, доведеться спробувати серію препаратів. Лікування варто вважати неефективним, якщо препарат достовірно не зменшив біль при використанні в тій самій дозі та з тією самою тривалістю терапії, яка продемонструвала ефективність у клінічних дослідженнях (табл. 1). Зазвичай тривалість лікування, що забезпечує ефективність, становить приблизно 12 тижнів із діапазоном від 4 до 16 тижнів. Якщо препарат спричиняє побічні ефекти, які переважають користь від зменшення нейропатичного болю, потрібно вважати, що пацієнт не переносить призначене лікування. Хоча кожен окремий препарат має специфічний профіль побічних ефектів, запаморочення, сонливість і втома можуть виникати на тлі використання будь-якого класу пероральних засобів, а реакції в місці застосування — будь-якого топічного препарату. Необхідно вважати, що метод лікування нейропатичного болю не працює в конкретного пацієнта, якщо цей метод виявився неефективним або погано переноситься через 12 тижнів використання. Неефективність одного препарату не виключає хорошу відповідь без побічних ефектів при використанні альтернативного методу лікування того самого або іншого класу. Очікується, що вибір засобу з іншим механізмом дії (класу ліків) підвищить імовірність полегшення болю або дасть можливість уникнути побічних ефектів, які виникають під час первинного втручання. Якщо досягнуто лише часткової ефективності, додавання другого препарату іншого класу може забезпечити комбіновану дію, вищу за ту, що забезпечує кожен препарат окремо.

Рекомендація 7а

Лікарі мають пояснити пацієнтам із БДН, що, імовірно, потрібно буде спробувати декілька препаратів, щоб визначити найкорисніше для хворого лікування (рівень В).

Рекомендація 7б

Має вважатися невдалим індивідуальне втручання для зменшення нейропатичного болю, якщо застосування протягом приблизно 12 тижнів ліків, дозу яких було титровано до тієї, що продемонструвала ефективність у дослідженнях, не призвело до клінічно значущого зменшення болю або коли побічні ефекти ліків переважають будь-яку користь зменшення виразності нейропатичного болю (рівень В).

Рекомендація 7с

Якщо застосування початкового методу лікування не допомогло досягнути значного покращення або якщо виникають виразні побічні ефекти, клініцисти мають запропонувати пацієнтам ліки з іншого ефективного класу (рівень В).

Рекомендація 7д

Пацієнтам, які досягли часткового покращення при використанні початкового методу

лікування, клініцисти мають запропонувати препарат з іншого ефективного класу або комбіновану терапію, додавши ліки з іншого ефективного класу (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 8. Використання опіоїдів для лікування хронічного неракового болю категорично не рекомендується в позиційному документі, опублікованому AAN 2014 року, і в систематичному огляді CDC, головним чином через слабкість або відсутність доказів довгострокової ефективності та ймовірність виникнення серйозних довгострокових несприятливих наслідків [8, 9]. Відсутність довгострокової ефективності в поєднанні з незадовільним профілем ризику була згодом описана в систематичному огляді NIH. У цьому дослідженні було зроблено висновок, що «доказів для підтвердження ефективності тривалої опіоїдної терапії для зменшення хронічного болю та поліпшення функції недостатньо. Докази підтверджують дозозалежний ризик серйозної шкоди» [50]. В одnorічному дослідженні ефективності опіоїдів для лікування помірного або сильного болю при остеоартрозі поперекового відділу хребта, кульшового або колінного суглобів повідомлялось, що ефективність опіоїдів не перевершує таку неопіоїдних ліків [51]. Найважливішими довгостроковими несприятливими наслідками є залежність, розлади, пов'язані з вживанням опіоїдів, передозування і підвищення смертності [8, 9, 46, 52]. Дані CDC свідчать про те, що, імовірно, залежність може виникнути протягом кількох днів або тижнів використання [53]. У рандомізованих дослідженнях частота серйозних подій занижена через їх відносну рідкість, розширені методи залучення пацієнтів і коротку тривалість більшості цих досліджень. Хоча найсерйозніші побічні ефекти залежать від дози, випадки передозування можуть виникати і в разі періодичного та нехронічного застосування, особливо коли опіоїди поєднують із седативними снодійними засобами, що є поширеним явищем [54]. Хоча було показане короточасне зниження болю на тлі використання опіоїдів пацієнтами з БДН, жодне довгострокове рандомізоване дослідження опіоїдів не продемонструвало клінічно значущого зменшення болю та поліпшення функції при БДН [50].

Рекомендація 8а

Лікарі не мають використовувати опіоїди для лікування БДН (рівень В).

Рекомендація 8б

Якщо пацієнти вже приймають опіоїди для лікування БДН, лікарі можуть запропонувати варіант безпечного зменшення дози цих ліків і обговорити альтернативні стратегії неопіоїдного лікування (рівень С).

Обґрунтування рекомендації 9. Спочатку трамадол був схвалений до застосування і позиціонувався як менш опіоїдний, а отже, безпечніший. Управління з боротьби з наркотиками (DEA) віднесло його до списку IV, і донедавна трамадол не входив у більшість державних програм моніторингу обігу ліків, що відпускаються за рецептом. Проте профіль ризику трамадолу також незадовільний: пригнічення дихання, звикання і передозування відображені в особливому застереженні в чорній рамці Управління із санітарного контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA) [55]. Нещодавнє дослідження виявило збільшення смертності від усіх причин у пацієнтів, які приймають трамадол для лікування остеоартриту [56]. Хоча точна поширеність невідома, серотоніновий синдром також пов'язують із застосуванням трамадолу [57]. Потенціал зловживання, визначений за частотою зареєстрованих випадків зловживання в популяції, є значним

і вищим, ніж у морфіну [58]. Застосування тапентадолу також пов'язане із серйозними побічними явищами, як зазначено в попередженні FDA у чорній рамці, зокрема загрозове для життя пригнічення дихання, залежність, передозування і смерть [59]. Тапентадол є опіоїдом списку II (класифікація DEA). Потенціал зловживання ним вищий за такий у гідрокодону [58]. Про ефективність трамадолу і тапентадолу при больовій нейропатії повідомляється лише в короткотривалих дослідженнях, тому є потреба в проведенні довгострокових досліджень безпеки й ефективності [60].

Рекомендація 9а

Лікарі не мають використовувати трамадол і тапентадол (засоби з подвійним механізмом дії опіоїди/ІЗЗСН) для лікування БДН (рівень С).

Рекомендація 9б

Якщо пацієнти вже приймають трамадол і тапентадол (засоби з подвійним механізмом дії, опіоїди/ІЗЗСН) для лікування БДН, лікарі можуть запропонувати варіант безпечного зменшення дози цих ліків і обговорити альтернативні стратегії неопіоїдного лікування (рівень С).

Пропозиції для майбутніх досліджень

В огляді висвітлено ключові прогалини в нинішніх знаннях, які потрібно усунути в майбутніх дослідженнях. Зокрема, лише кілька досліджень оцінювали вплив втручань на якість життя, функціонування пацієнта, настрої або сон. Крім того, було проведено кілька порівняльних досліджень ефективності. Ці дослідження з активним препаратом порівняння рідко включали більш як одне інше втручання; саме тому дані, які підтверджують перевагу одного терапевтичного втручання над іншим, обмежені. Єдиним винятком є дослідження PAIN-CONTRoLS, у якому порівнювали чотири активні препарати в пацієнтів із криптогенною нейропатією [61]. Дослідження показало, що дулоксетин і нортриптилін за ефективністю перевершують прегабалін і мексилетин. Також необхідні порівняльні дослідження засобів, ефективних при БДН. Обмеженими є дані щодо порівняння комбінованої терапії з монотерапією та щодо найкращої схеми титрування. Іншим обмеженням для наявних доказів є відсутність даних про ефективність будь-якого втручання після 16 тижнів терапії. З огляду на хронічність болю в пацієнтів із БДН і можливість розвитку побічних ефектів, необхідні довгострокові дослідження для кращої поінформованості про довгострокове лікування болю в цій популяції пацієнтів. Зокрема, майбутні дослідження мають бути зосереджені на довгострокових ефектах (позитивних і негативних) опіоїдів, щоб визначити їхню роль у лікуванні таких пацієнтів. Є всього кілька досліджень, у яких порівнюють різні методи лікування, як-от пероральні ліки, місцеве лікування, нетрадиційні методи і нефармакологічні втручання. Нарешті, немає інформації, яка б допомогла передбачити, які пацієнти найкраще реагуватимуть на конкретні втручання. Ми також об'єднали ліки в межах одного класу, але цілком можливо, що деякі з них в межах класу кращі за інші. Таким чином, доступно кілька ефективних заходів для лікування пацієнтів із БДН, але необхідні нові дослідження, які б допомогли усунути наявні прогалини і забезпечити краще лікування в майбутньому.

Список літератури знаходиться в редакції

Реферативний огляд Price R. et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary Report of the AAN Guideline Subcommittee, Neurology, 2022;98:31-43

Повну версію читайте на сайті
<https://n.neurology.org/content/98/1/31.long>

Підготувала Ганна Кирпач

Інсульт у вагітних: оцінюючи ризики

«Найкраща зачіска – чисте волосся, найкращий макіяж – здоровий сон, найкраща фігура – вагітність»

Вивчення причин гестаційних цереброваскулярних ускладнень, механізмів їх розвитку, розробка алгоритмів діагностики та невідкладної терапії, методів профілактики є актуальною проблемою в неврологічній, нейрохірургічній і акушерсько-гінекологічній практиці. Гостра мозкова катастрофа різко ускладнює перебіг будь-якої акушерсько-гінекологічної патології та багато в чому визначає результат вагітності та пологів. У розвинених країнах частота інсульту, що ускладнює вагітність і післяпологовий період, відносно невелика і становить 1-2 випадки на 10 тис. пологів. Дотепер достовірною оцінка потенційного ризику гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), асоційованого з вагітністю, є досить складним завданням.

Під час вагітності у жінок відбуваються суттєві зміни у серцево-судинній системі та мозковому кровообігу. Так, за даними різних авторів, при вагітності ризик інсульту збільшується у 3-13 разів. Летальність при інсульті у вагітних може досягати 8-26%. Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень, захворюваність на інсульт становить 11-34 випадків на 100 тис. пологів, 10,7 на 100 тис. невагітних жінок. Близько 10% випадків інсульту відбувається у допологовий період, 40% – безпосередньо під час пологів та 50% – після пологів. Зокрема, вагітність є станом, у разі якого ризик розвитку венозних тромбозів збільшується у 5-6 разів [5, 23]. Протягом вагітності спостерігається прогресивне збільшення прокоагулянтних чинників, зниження активності антикоагулянтної системи через розвиток резистентності до активованого протейну С (APC), гальмування фібринолізу. Вагітність називають «спонтанним скринінговим тестом на ризик раннього інсульту» [2].

Чинники ризику асоційованих із вагітністю інсультів

Загальні для всіх інсультів чинники ризику відіграють роль у розвитку патології вагітних. Наявна артеріальна гіпертензія підвищує ризик розвитку інсульту при вагітності в 3-9 разів. Мігрень за вагітності асоціюється зі значним ризиком як геморагічного, так і негеморагічного інсульту [4]. Такі захворювання серцево-судинної системи, як фібриляція передсердь, вроджені вади серця, ревматизм із / без вади, гіпертрофія лівого шлуночка, є чинниками ризику ішемічного інсульту у вагітних. Проте, якщо в осіб похилого віку основною причиною інсульту є атеротромбоз, який нерідко виникає на тлі цілої низки тривало існуючих хронічних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, дисліпидемії, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, то тільки у 15-25% вагітних із фатальним інсультом виявлено атеросклеротичні ураження судин [20, 28]. Крім того, у жінок репродуктивного віку інсульт нерідко розвивається на тлі повного здоров'я без попередніх чинників ризику [22, 27].

До особливої групи ризику з розвитку артеріальних тромбоемболій під час вагітності належать пацієнтки із захворюваннями клапанів серця: виразним, гемодинамічно значущим пролапсом мітрального клапана з високим ступенем регургітації, ревматичними вадами серця, протезованими клапанами серця. Наприклад, за бактеріального ендокардиту частота церебрального тромбоемболізму досягає 20% [20, 28]. Ризик тромбоемболій значно підвищується в разі порушення ритму серця, найчастішим із яких є фібриляція передсердь. Так, ризик розвитку артеріальних тромбоемболій при фібриляції передсердь становить 10-23%, а тромбоемболій головного мозку – 5-10%.

Наявність відкритого овального вікна (ВОВ), яке з розвитком методик ультразвукової діагностики стало сягати у загальній популяції до 30% випадків, являє собою добре встановлений чинник ризику криптогенного інсульту в осіб молодого віку і виявляється у таких пацієнтів приблизно в 50% випадків. В умовах порушень серцевого ритму ризик кардіоемболічного інсульту при ВОВ зростає ще більшою мірою [3]. Зважаючи на характерні для нормального гестаційного процесу гіперкоагуляції та можливі зміни гемодинаміки під час пологів, які можуть призводити до інверсії градієнта тиску та полегшення шунтування в напрямку справа-наліво, ризик каріоемболії у вагітних із ВОВ може бути ще вище, особливо за наявності тромбофілії.

У дослідженні J.R. Bateman et al. (2006) встановлено, що попередня коагулопатія підвищує ризик розвитку асоційованого з вагітністю інсульту, зокрема внутрішньомозкового крововилив, у 20 разів (95% ДІ: 13,67-31,23). Коагулопатія часто спостерігається при інших захворюваннях, наприклад за системного червоного вовчака, який асоціюється з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. За даними A. James et al. (2005), у жінок із системним

червоним вовчаком значно підвищується ймовірність інсульту під час вагітності (СШ 10,5; 95% ДІ: 7,4-31,2). Первинний антифосфоліпідний синдром із / без зв'язку з іншим захворюванням є ще однією причиною коагулопатії, що збільшує ризик інсульту в разі вагітності. Найчастішим чинником ризику, пов'язаного з вагітністю церебрального венозного тромбозу, також є коагулопатія [2].

Ризик розвитку асоційованих із вагітністю інсультів залежить від віку жінок. Зокрема, ризик інсульту значно підвищується з віком вагітної (від 30 випадків на 100 тис. у жінок віком молодше 20 років до 90,5 на 100 тис. віком старше 40 років). У проведеному у Великій Британії популяційному дослідженні 33% пацієнтки, які перенесли антенатальний інсульт, були віком старше за 35 років порівняно з 15% жінок контрольної групи. Аналіз даних NIS підтвердив, що старший вік є самостійним чинником ризику розвитку інсульту у вагітних [2].

Водночас низка ускладнень вагітності є абсолютно окремими, специфічними провокувальними чинниками інсульту.

Характерні для вагітності стани, які підвищують ризик інсульту

Деякі специфічні для вагітності стани мають вплив на розвиток інсульту, зокрема гестаційна гіпертензія з / без прееклампсії (еклампсії), кардіоміопатія, емболія амніотичною рідиною, післяпологові ангіопатії та кровотеча.

Гіпертензивні стани

Ризик як ішемічного, так і геморагічного інсульту підвищується у пацієнток із тяжкими формами гестозу. У 25-45% пацієнток з інсультом, пов'язаним із вагітністю, виявили прееклампсію або еклампсію [26]. Ба більше, у жінок, у яких вагітність мала ускладнений гестозом перебіг, на 60% вищий ризик розвитку ішемічного інсульту, не пов'язаного з вагітністю, а сімейний анамнез серцево-судинних захворювань і, зокрема інсульту, є чинником ризику розвитку гестозу [15, 19]. Це свідчить про початково наявний генетичний або набутий чинник, який сприяє як розвитку акушерських, так і серцево-судинних ускладнень, власне, може бути тромбофілією.

У вагітних прееклампсія та еклампсія асоціюються з ішемічним інсультом і з внутрішньомозковим крововиливом. Передбачається низка механізмів, зокрема формування ендотеліальної дисфункції, що ріднить гестози з атеросклерозом, порушення ауторегуляції судин головного мозку і підвищення перфузійного тиску, що призводить до баротравми та пошкодження судин, гемоконцентрації, активації коагуляційного каскаду та запальної відповіді з розвитком ДВЗ-синдрому і формуванням мікротромбозу та поліорганної недостатності [21]. Слід зазначити, що тромбозитопенія, яку дослідники вважають чинником ризику інсульту в разі вагітності, може бути ознакою антифосфоліпідного синдрому (АФС), HELLP-синдрому, ДВЗ-синдрому, водночас спостерігається активація тромбоцитів, розвиток стану гіперагрегації, споживання тромбоцитів та формування протромботичного потенціалу [11]. Ендотеліальна дисфункція, пов'язана із цими захворюваннями, може стати причиною підвищеного згортання, що провокує інсульт. Гіпертензія при прееклампсії та еклампсії може спричинити сегментарну вазоконстрикцію, підвищуючи ризик інтрацеребрального крововилив [2].

Результати проведеного у Великій Британії дослідження підтвердили, що ймовірність антенатального інсульту підвищена серед жінок із прееклампсією (СШ 7,7; 95% ДІ: 1,3-55,7). Під час цього дослідження виявлено, що ризик асоційованого з вагітністю інсульту зростає на 8% із підвищенням кожного мм рт.ст. щодо найвищого діастолічного показника і на 3% – систолічного тиску, зареєстрованого у жінок. Часто пацієнтки груп високого ризику з прееклампсією



С.М. Стаднік

та еклампсією мають стани, які є самостійними чинниками ризику інсульту (ожиріння, захворювання серця, системний червоний вовчак, цукровий діабет). Власне, прееклампсія і еклампсія можуть трансформуватися у тяжчі ускладнення, що посилює коагуляційний статус вагітної та підвищує ризик виникнення інсульту [2].

Кардіоміопатія

Кардіоміопатія є рідкісним захворюванням, яке розвивається у III триместрі вагітності або протягом місяця безпосередньо після пологів. Частота патології становить один випадок на 3-4 тис. пологів. Хоча причина здебільшого невідома, і цей стан виникає без попереднього захворювання серця, чинниками ризику вважаються старший вік жінки, ожиріння, багатоплідна вагітність. В осіб із серцевою недостатністю, що розвинулася внаслідок кардіоміопатії, було виявлено розширені коронарні артерії. Церебральна гіперперфузія, пов'язана із серцевою недостатністю, ускладнилася ішемічним інсультом. Також кардіоміопатія асоціюється із системною або легеневою емболією. Смертність внаслідок згаданої патології висока і потреба в трансплантації серця становить близько 11%. Жінки з анамнезом кардіоміопатії при попередній вагітності найімовірніше схильні до неї і при наступних [2].

Емболія амніотичною рідиною

Це рідкісна патологія, причиною якої є розрив бар'єру між плодовим мішком і кровоотоком матері. Етіологія амніотичної емболії остаточно не з'ясована, але вік матері та багатоплідна вагітність належать до чинників підвищеного ризику. Емболія навколоплідними водами часто трапляється під час переймів у жінок із розривом амніотичного мішка. Симптоматика проявляється раптовим диспноє, гострою гіпотензією та зупинкою серця з подальшою коагулопатією. Рівень смертності внаслідок амніотичної емболії високий і коливається від 61 до 86% [7].

Післяпологова ангіопатія

Післяпологова ангіопатія – стан, пов'язаний із зворотною вазоконстрикцією мозкових судин, яка не обов'язково асоціюється з прееклампсією або еклампсією. Більшість жінок з ознаками цієї патології в анамнезі мають неускладнені вагітності та пологи. Ангіопатія зазвичай проявляється протягом декількох перших днів після пологів у вигляді різкого головного болю, який жінки описують як найсильніший у житті. Крім того, відзначається нудота, блювання, симптоми з боку центральної нервової системи, зокрема порушення психіки [2].

Післяпологова кровотеча

Післяполога кровотеча може бути предиктором асоційованого з вагітністю інсульту. Власне, передбачається, що церебральний інфаркт внаслідок раптової втрати крові є чинником інсульту. З усіх інсультів, зареєстрованих у післяпологовому періоді, 58,4% відбулися через кровотечу. Так, за даними NIS, післяпологова кровотеча пов'язана з підвищенням ризику інсульту майже вдвічі. У цій когорті пацієнток переливання крові є значним чинником ризику, асоційованого з вагітністю інсульту (СШ 10,3; 95% ДІ: 7,1-15,1) [2].

Замісна гормональна терапія

Останнім часом спостерігається зростаючий інтерес до питання взаємозв'язку гормональної терапії та ризику інсульту, зокрема, при застосуванні гормональної

контрацепції, замісної гормональної терапії (ЗГТ), допоміжних репродуктивних технологій. Ризик інсульту в разі використання оральних контрацептивів (ОК) підвищується в середньому втричі [14, 18]. Низка авторів повідомляють про взаємозв'язок мутації протромбіну G20210A і FV Leiden та ішемічного інсульту в осіб молодого віку [12]. Як зазначають А. Pezzini et al. (2007) у дослідженні за участю 108 жінок з ішемічним інсультом на тлі застосування ОК, ризик інсульту при їх застосуванні та за відсутності тромбофілії підвищується в 2,65 раза (95% ДІ 1,46–4,81) [18]. За наявності щонайменше одного з вивчених тромбофілічних факторів (FV Leiden, мутація протромбіну G20210A, MTHFR C677 T) підвищується майже в 23, що набагато вище, ніж результат, передбачуваний при агрегації окремих значень ризиків інсульту, пов'язаних із прийомом ОК або тромбофілією. Крім того, враховуючи верхню межу 95% довірчого інтервалу, відносний ризик у таких жінок може зростати до 116 [16, 18, 24].

Кесарів розтин

Не існує єдиної думки щодо ризику інсульту при розродженні шляхом кесаревого розтину. Одні фахівці вважають, що кесарів розтин найімовірніше проводиться у жінок, які мають чинники ризику інсульту; на думку інших вчених, операція кесаревого розтину підвищує ризик післяпологового церебрального венозного тромбозу [25].

Кесарів розтин, за даними різних авторів, асоціюється зі збільшенням ризику інсульту в 3–12 разів, що неможливо не брати до уваги через наявну тенденцію до розширення показань щодо кесаревого розтину та появою такого поняття, як «кесарів розтин за бажанням» [6, 11].

Можливий розвиток судинної мозкової катастрофи під час гінекологічних операцій, які проводяться при відшаруванні плаценти, вагітності, яка не розвинулась, септичному аборті та інших станах. У разі розвитку інтраопераційної гіпоксії, ацидозу, проведення масивних гемотрансфузій тромбгеморагічні порушення ускладнюються інсультом [8].

Парадоксальні емболії

Під час гестаційного та післяпологового періодів ішемічний інсульт найчастіше зумовлений парадоксальною емболією з вен таза, ніг, правого передсердя [13]. Водночас розвивається гостра оклюзія середньої мозкової або іншої великої церебральної артерії з відповідною неврологічною симптоматикою. Зокрема, переміщення емболів із правої половини серця до лівої може бути викликане незарощенням оваріального вікна, проведенням трансезофагеальної ехокардіографії, дефектом міжшлуночкової перегородки.

Другим за частотою провідником емболів у мозок через венозну систему є артеріовенозні мальформації (АВМ) легень [10]. Ця порівняно рідкісна патологія спостерігається як самостійне захворювання або у симптомокомплексі різноманітних ангіодисплазій, об'єднаних уродженою неповноцінністю мезенхімальної основи мікросудин. За даними М. S. Esplin, понад половина випадків легневих судинних мальформацій, які маніфестуються під час вагітності, є клінічною ознакою спадкової геморагічної телеангіектазії (хвороби Рандю-Ослера), з артеріовенозними аномаліями в легенях, печінці, нирках [9]. На рентгенограмі грудної клітини визначають ділянку ураження у вигляді «монети», а під час клінічного огляду — ціаноз, деформації пальців рук на кшталт «барабаних паличок», аускультативно — шум над грудною клітиною. При прогресуванні АВМ під час вагітності у низці закордонних клінік виконують ендоваскулярне втручання з емболізацією порожнини мальформації для вповільнення її зростання і запобігання розриву. У пацієнок зі спадковими захворюваннями сполучної тканини (синдроми Марфана, Елерса-Данлоса) розвиток інсульту під час вагітності може бути викликаний дилатацією аорти (понад 40 мм) зі зниженням серцевого викиду, а також розривом внутрішньочерепних артеріальних аневризм.

У літературі описано гострий розвиток диссекцій магістральних артерій мозку внаслідок напруження м'язів шиї під час пологів [17]. Кров розшаровує стінку великої артерії та формує інтрамуральну гематому. Інфаркт мозку розвивається внаслідок оклюзії гематомою судини, закупорки просвіту артерії тромбом або емболією з поверхні тромба.

Нині більшість неврологів вважають, що вагітну з гострою цереброваскулярною патологією слід обстежити за стандартним алгоритмом хворих на інсульт, знижуючи по можливості небезпеку рентгенологічних методів дослідження. Варто пам'ятати, що доза радіації, яку обстежена отримує під час комп'ютерного сканування головного мозку, еквівалентна фоновій середньорічній дозі [1].

Тож вагітність є відносним протипоказанням до проведення комп'ютерної томографії, рентгенівської ангіографії, але в разі потреби дослідження може бути виконане з ретельним захистом живота.

Клінічний випадок

Пацієнтка П., 27 років. У терміні вагітності 36 тижнів госпіталізована до пологового будинку № 2 м. Маріуполь. Через наростання симптомів прееклампсії на тлі багатокомпонентної антигіпертензивної та магnezіальної терапії прийнято рішення родорозрішення вагітної шляхом операції кесаревого розтину в екстреному порядку. Операція пройшла типово, вилучений живий хлопчик вагою 1550 г, ріст — 40 см у задовільному стані. У післяопераційному періоді проведено профілактику тромбоемболічних ускладнень (компресійний трикотаж, антикоагулянти, антигіпертензивна терапія). Виписана в задовільному стані на 10-ту добу після пологів.

На 16-ту добу післяпологового періоду близько 11-ї години жінку виявлено без свідомості у власній квартирі. Бригада швидкої допомоги госпіталізувала пацієнтку до стаціонару (МКЛ № 1 м. Маріуполь) у тяжкому стані з пригніченням свідомості до рівня сопору, правобічною геміплегією, моторною афазією.

Того ж дня аеромедицина евакуація доставила її до Обласної клінічної лікарні (ОКЛ) ім. Мечнікова (м. Дніпро). Госпіталізована до нейрореанімаційного відділення. Об'єктивно: стан на момент госпіталізації тяжкий, обумовлений глибоким руховим дефектом. Шкірні покрови тілесного кольору. Дихання

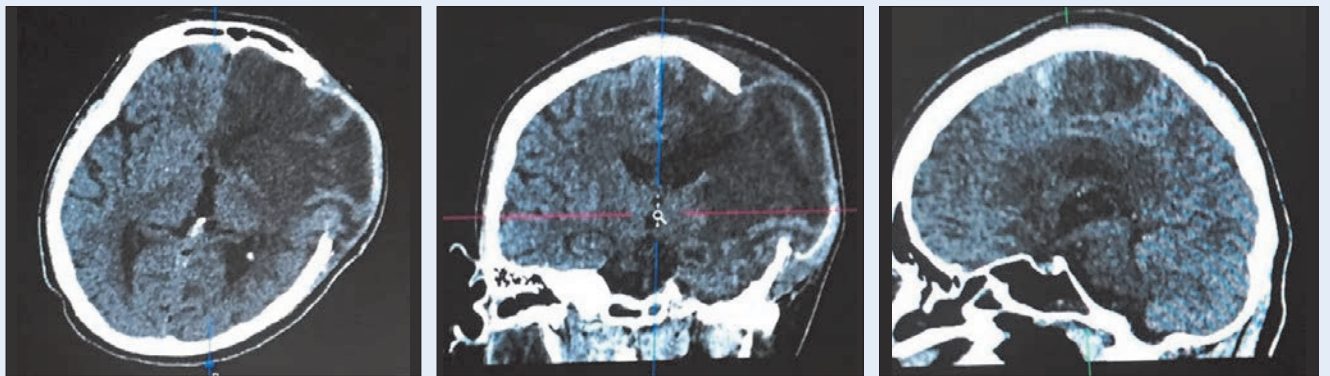


Рисунок. Дані комп'ютерної томографії пацієнтки

везикулярне. Тони серця ясні, ритмічні. АТ 160/90 мм рт. ст. У неврологічному статусі: кірковий парез погляду, правостороння геміплегія з підвищенням м'язового тону та рефлексів (за NIHSS — 18, за шкалою Ренкіна — 5 балів).

За результатами комп'ютерної томографії (КТ), виявлено обширну гіподенсивну ділянку в лівій лобово-скроневій ділянці з компресійно-дислокаційним півкульно-стовбуровим синдромом. Під час дуплексного сканування екстракраніальних відділів магістральних артерій голови встановлено оклюзію внутрішньої сонної артерії зліва, просвіт її obtурований неоднорідними тромботичними включеннями. При дуплексному скануванні вен правої ноги встановлено тромботичну оклюзію поверхневої стегнової, підколінної, гомілкової та малої підшкірної вен.

На підставі клінічних даних і проведених обстежень діагностовано ГПМК за ішемічним типом у лівій гемісфері на тлі тромбозу магістральних судин.

У зв'язку з обширним інфарктом мозку, компресійно-дислокаційним півкульно-стовбуровим синдромом важкого ступеня за життєвими показаннями проведено хірургічне втручання в обсязі декомпресивної трепанації черепа в лівій лобно-скронево-тім'яній ділянці.

На 30-ту добу післяпологового періоду залізничним транспортом пацієнтку евакуювали до Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів). Її стан розцінювався як тяжкий, сопор, ШКГ — 10 балів. Мовленнєвому контакту не доступна, на звернену мову, подразники відкривала очі, слідувала поглядом. Команди виконувала частково. Наявний насильницький поворот вліво. Зіниці D=S, фотореакції знижені. Правобічна геміплегія. Сухожилкові та періостальні рефлекси переважали справа. Патологічні стопні рефлекси Бабіньського, Оппенгейма справа. Сечопускання по уретральному катетеру.

Проведені обстеження: залізодефіцитна анемія легкого ступеня (Hb — 108 г/л, сироваткове залізо — 5,8 мкмоль/л). КТ головного мозку: ішемічний інсульт лівої гемісфери великої півкулі, набряк лівої півкулі мозку, краніодефект зліва, мозок пролабує в дефект кістки (рис.).

У пацієнтки надалі відзначалося підвищення температури до фебрильних значень. Лабораторно спостерігався лейкоцитоз до $18 \times 10^9/\text{л}$. Виконана рентгенографія ОГК: даних за інфекційно-запальне ураження легень не виявлено. У сечі — лейкоцитурія до 100 в ролі зору. Діагностований посткатетеризаційний синдром. Проведено заміну сечового катетера, призначено меропенем. На тлі антибіотикотерапії досягнуто нормалізації температури тіла та лабораторних показників.

Пацієнтку перевели на 6-разове харчування, розроблене спільно з дієтологом, провели курс лікування залізодефіцитної анемії препаратами заліза. Вона отримувала

низькомолекулярні гепарини (фраксипарин) у профілактичній дозі з постійним моніторингом показників системи гемостазу, дослідженням тесту тромбодинаміки.

Лікування в ВРІТ тривало 10 діб. В умовах реанімації пацієнтці проведено ранні реабілітаційні заходи, що включали заняття з інструктором ЛФК та логопедом, елементи пасивної вертикалізації. При переведенні до загальної палати ангіоневрологічного відділення пацієнтка була в ясній свідомості, розуміла звернену мову, намагалася виконувати найпростіші інструкції, на запитання відповідала звуками. У неврологічному статусі зберігався глибокий правобічний геміпарез до 1 бала.

Реабілітаційні заходи (масаж, ЛФК, фізіотерапія), щоденні заняття з афазіологом сприяли частковому регресу неврологічної симптоматики — збільшилася сила в правих кінцівках до 2 балів, зменшилися афатичні порушення, що дало можливість перейти до часткового самообслуговування (неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS становив 8, за шкалою Ренкіна — 3 бали).

Розроблена програма реабілітації тривала впродовж 30 днів в умовах неврологічного відділення, що дало змогу розширити рухові та мовленнєві можливості. На момент виписки зі стаціонару наявний неврологічний дефіцит становив 7 балів за шкалою NIHSS, 80 балів — індекс Бартела та 3 бали — за шкалою Ренкіна.

Це клінічне спостереження має значний інтерес, демонструючи важливість комплексного і мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтки, у якій в ранньому післяпологовому періоді розвинулася серйозна мозкова катастрофа. Колегіальна участь нейрохірурга, реаніматолога, невролога, афазіолога, лікаря ЛФК, інструктора-методиста ЛФК, дієтолога, фізіотерапевта, середнього медичного персоналу в комплексі заходів, спрямованих на порятунок життя та відновлення втраченої функції, допомогла зберегти життя молодій мамі.

Отже, вагітність, що спричинила екстрагенітальні порушення, є предметом вивчення лікарів різних спеціальностей. Ба більше, гіпертензивні порушення належать до невідкладних станів, здатних навіть поза вагітністю, тобто поза фізіологічним прогнозованим кардіо-васкулярним навантаженням, призвести до інфаркту мозку. Ризик ускладнення вагітності ГПМК має першочергове значення для акушера-гінеколога, оскільки гіпертензивні розлади під час вагітності, невідкладні стани в акушерстві є прерогативою акушера-гінеколога разом зі спеціалістами інших профілів (реаніматологів, неврологів, кардіологів). На жаль, досі бракує будь-якої конкретної інформації щодо особливостей перебігу вагітності, які зумовлюють ГПМК, що потребує проведення подібних досліджень фахівцями різних профілів медицини та нейрофізіології.

Висновки

Проблема вивчення гестаційних процесів, що зумовлюють або асоціюються з ГПМК внаслідок прееклампсії зокрема, полягає в тому до сьогодні немає єдиної згоди про дефініції деяких неврологічних порушень загалом. Серед жінок, які вижили після пов'язаного з вагітністю інсульту, неврологічний дефіцит може виявлятися руховими розладами, мовленнєвими порушеннями, когнітивним дефіцитом і зміненою поведінкою. Необхідні скоординовані зусилля медичного персоналу акушерського та спеціалізованого (інсультного, неврологічного) відділень, психологів, логопедів, спеціалістів із реабілітації та працівників соціальних служб, щоб оцінити потреби хворого і розробити план їх задоволення.

Проведення профілактики, спрямованої на запобігання активації процесів коагуляції та запалення із застосуванням низькомолекулярного гепарину як у фертильному циклі, так і під час гестаційного процесу допомагає запобігти венозній тромбоемболії та тяжким ускладненням вагітності, зокрема передчасному відшаруванню нормально розташованої плаценти, гестозу, акушерським кровотечам, фетоплацентарній недостатності.

О.М. Біловол, академік НАМН України, д.м.н., професор кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини,
І.І. Князькова, д.м.н., професорка, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет

Лікування нейропатичного болю в осіб старшого віку

При складанні плану ведення пацієнта з хронічним болем старшої вікової групи слід розглянути можливість комбінованого застосування фармакологічного та нефармакологічного втручання. Вибір лікарських засобів для фармакологічного контролю болю в осіб старших вікових груп потребує суворого персоналізованого підходу.

Нефармакологічні методи

Продемонстровано високу ефективність мультимодального підходу у веденні пацієнтів із хронічним болем старших вікових груп. Фізична та професійна реабілітація в поєднанні з когнітивно-поведінковою терапією (КПТ) і руховою активністю чинять позитивний вплив у цій когорті пацієнтів, але відповідно до клінічних даних застосовуються недостатньо. Водночас стратегія мультимодального підходу забезпечує посилення терапевтичного альянсу між пацієнтом і медичним персоналом, оскільки сприяє підвищенню ефективності лікування хворих старших вікових груп із хронічним болем.

До нефармакологічних методів, які застосовують у пацієнтів із хронічним болем, належать [1] КПТ, акупунктура, адаптивні техніки медитації (mindfulness), масаж, фізична активність, тай-чи, йога.

КПТ являє собою неінвазивні й безпечні методики, спрямовані на зменшення болю, відновлення функціональної активності, а також поліпшення загального фізичного та психічного здоров'я. КПТ допомагає пацієнтам керувати стресом, самостійно знижувати сприйняття больових відчуттів і зменшувати больовий поріг. Для пацієнтів, які не мають доступу до психолога, навченого КПТ, рекомендуються методи зниження стресу, що допомагають покращити фізичне та психічне здоров'я. До методів зниження стресу належать медитація, йога, дихальні вправи. Такий підхід дає пацієнтам змогу долати неприємні емоції та фізичний дискомфорт і загалом покращує якість життя осіб із хронічним болем.

У нашій країні застосовують такі методики, як лазерна терапія, електромагнітні стимуляції, бальнео- й термотерапія тощо. Для пацієнтів із хронічним м'язово-скелетним болем, зокрема при остеоарт- риті або міофасціальному синдромі, фізіотерапія є неінвазивним методом лікування, спрямованим на підвищення рухливості, полегшення болю та в підсумку зниження інвалідності й поліпшення функціональної активності пацієнта. За неможливості проведення фізіотерапії в домашніх умовах застосовується лікувальна фізкультура (вправи на розтяжку), також зменшенню болю може сприяти термотерапія тощо. Можна розглянути застосування й таких методик, як йога, тай-чи, ходьба. Слід наголосити, що аеробні фізичні вправи підбираються індивідуально. Наприклад, пацієнтам старших вікових груп із хронічним болем і скутістю можуть бути рекомендовані вправи у воді для підтримки рухливості суглобів і зменшення болю.

Серед додаткових методів лікування, що зменшують виразність болю, акупунктура, масаж та ін. Треба зауважити, що немає переконливих даних стосовно ефективності зазначених методик. Водночас включення їх у план лікування позитивно впливає на функціональний, фізичний і ментальний стани геронтологічних пацієнтів, сприяє найефективнішому знеболюванню.

Таблиця 1. Наявні на фармацевтичному ринку НПЗП		
Препарат	Дозування	Механізм дії
Целекоксиб	100-200 мг 1-2 рази на день	Селективний інгібітор ЦОГ-2
Ібупрофен	Максимальна добова доза – 2400 мг у 3-4 прийоми	Невибірково блокує ЦОГ-1 і -2, внаслідок чого гальмує синтез простагландинів
Напроксен	Максимальна добова доза – 1000 мг у 2-3 прийоми	Подібний до такого в ібупрофену
Мелоксикам	7,5-15 мг одноразово	Селективніше інгібує ЦОГ-2 порівняно із ЦОГ-1
Диклофенак	Максимальна добова доза – 150 мг у декілька прийомів	Подібний до такого в ібупрофену
Набуметон	1000 мг 1-2 рази	Подібний до такого в ібупрофену
Примітка: ЦОГ – циклооксигеназа.		

Медикаментозна терапія

Незважаючи на важливість проблеми знеболювання в геріатричних пацієнтів із хронічним больовим синдромом, є нечисленними дослідження, присвячені застосуванню в цій популяції аналгетиків [2-4]. Залишається нез'ясованим, яка частка осіб похилого віку приймає аналгетики та яким із них віддається перевага. У фінському популяційному дослідженні [5], що включало 1420 пацієнтів віком 62-86 років, вивчали ефективність аналгетиків із застосуванням опитувальника якості життя SF-36. Серед усіх учасників дослідження 84% купували рецептурні аналгетики протягом одного року. Встановлено, що 77% припадало на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), 41% – на парацетамол, 32% – на опіоїди, 17% – на габапентиноїди, 7% – на трициклічні антидепресанти. Вік хворих не мав істотного впливу на вибір препарату. Автори звернули увагу на необхідність правильної оцінки болю та важливості персоналізованого підходу для вибору аналгетика з огляду на наявність у пацієнтів протипоказань до препаратів та уточнення характеристик болю, а також немедикаментозне знеболювання з метою оптимізації лікування болю в осіб похилого віку.

Одним з основних принципів лікувальної тактики в геріатрії є вибір простішого способу введення препарату (переважно пероральний або трансдермальний) із невеликою кратністю. Для контролю хронічного болю не рекомендується парентеральне введення аналгетиків, оскільки знеболювальний ефект препарату хоч і настає швидко, проте є короткочасним. Для пацієнтів із легким хронічним болем рекомендовано неопіоїдні аналгетики, як-от НПЗП або ацетамінофен.

Ацетамінофен (парацетамол)

Ацетамінофен, також відомий як парацетамол, є широко доступним аналгетиком і жарознижувальним засобом, що рекомендується більшістю світових геріатричних асоціацій як початкова терапія в пацієнтів віком понад 60 років із хронічним болем легкої або помірної інтенсивності для усунення больового синдрому будь-якої етіології [6].

Механізм дії парацетамолу остаточно не вивчений, але показано, що він активує низхідні серотонінергічні інгібувальні шляхи в центральній нервовій системі, завдяки чому знижується сприйняття болю [7].

Ацетамінофен приймають у дозі 325-650 мг перорально що 6 год (рекомендований максимум – 3 г на день, а в пацієнтів зі старечою астеною чи віком понад 80 років – 2 г на день) [8]. Потрібно попереджати пацієнтів про наявність парацетамолу в більшості жарознижувальних препаратів і комбінованих засобів з аналгетичним ефектом, щоб мати змогу точніше моніторувати добову дозу.

За аналгетичним ефектом парацетамол значно поступається НПЗП, але він, як і раніше, залишається препаратом першого вибору в пацієнтів старших вікових груп із хронічним больовим синдромом, адже вважається відносно безпечним щодо профілю побічних ефектів порівняно з НПЗП. Основним побічним ефектом ацетамінофену є гепатотоксичність через передозування препарату.

Ацетамінофен варто призначати з обережністю в пацієнтів із печінковою недостатністю або хронічним зловживанням алкоголем в анамнезі. Препарат може зумовлювати статистично (й, можливо, клінічно) значне підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають варфарин. Попри те що це не є прямим протипоказанням, якщо після виписки зі стаціонара рекомендується продовження прийому ацетамінофену в осіб похилого віку, мабуть, потрібне ретельне спостереження за рівнем МНВ.

Слід зазначити, що в одному систематичному огляді при болю в спині й остео-артриті парацетамол не підтвердив свою ефективність [10], але пізніші систематичні огляди довели аналгетичний потенціал препарату при цих патологіях [11].

Нестероїдні протизапальні засоби

Якщо біль адекватно не контролюється парацетамолом, можна розглянути призначення іншого класу широко-доступних лікарських засобів – НПЗП, які мають



О.М. Біловол



І.І. Князькова

протизапальну, жарознижувальну та знеболювальну дію. Ці засоби зменшують біль від легкої до помірної інтенсивності запального генезу, зокрема при остеоартриті або ревматоїдному артриті. НПЗП широко представлені на фармацевтичному ринку, відрізняються режимом дозування та профілем безпеки (табл. 1). За неефективності в конкретного пацієнта одного препарату з класу НПЗП може бути доцільним спробувати призначити інший препарат із цього класу.

НПЗП зменшують біль, зворотно інгібуючи активність ферментів ЦОГ-1 і -2, й таким чином запобігають синтезу простагландинів, які опосередковують запалення, а також передачу болю. НПЗП, що діють неселективно, не рекомендуються для тривалого застосування через побічні ефекти, пов'язані з інгібуванням ЦОГ-1. Останній присутній у всьому організмі й окрім інших ефектів відіграє роль у захисті слизової оболонки шлунка, підтримці ниркової та печінкової функцій. Пацієнти, котрі приймають НПЗП протягом будь-якого періоду часу, мають перебувати під наглядом щодо симптомів шлунково-кишкового болю або кровотечі. Слід бути обережними, призначаючи НПЗП або ацетилсаліцилову кислоту літнім людям, які отримують антикоагулянтну терапію, через підвищений ризик виникнення кровотечі. Серед інших ускладнень тривалого прийому НПЗП – підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань і хвороб нирок.

ЦОГ-2 присутній в організмі в нижчих концентраціях і експресується у відповідь на запалення або пошкодження. Застосування НПЗП, які вибірково блокують ЦОГ-2 (наприклад, целекоксиб), ефективно зменшує запалення та біль. Однак селективні ЦОГ-2 НПЗП не позбавлені ризику й подібно до неселективних засобів цієї групи асоціюються з підвищеним ризиком настання серцево-судинних подій.

Більшість НПЗП переконливо довели свою ефективність у терапії гострого та хронічного болю, зокрема в осіб віком понад 60 років. Такі НПЗП, як ібупрофен, напроксен, кетопрофен і диклофенак, можуть застосовуватися з обережністю в осіб похилого віку (кеторолак також може використовуватися, хоча є менш бажаним з огляду на критерії Бірса) [12].

При легкому гострому болю ібупрофен призначають по 400 мг що 4-6 год у міру потреби, максимальна доза становить 3200 мг на день [13]. Систематичний огляд показав, що 400 мг ібупрофену є кращими, ніж 1000 мг парацетамолу для полегшення гострого болю, але було зазначено, що комбінація ібупрофену та парацетамолу ефективніша за будь-який аналгетик у вигляді монотерапії [14].

Рекомендується призначення НПЗП пацієнтам віком понад 60 років із сильним ноци-цептивним хронічним болем у спині та/або суглобах або як компонент мультимодальної терапії при онкологічному болю [15]:

- у мінімально ефективних дозах, достатніх для настання знеболювального ефекту;
 - короткими курсами (не більш як 14 днів);
 - з урахуванням ризику небажаних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи.
- Особливу увагу варто звертати на небажані ефекти НПЗП (гастротоксичність, нефротоксичність, тромбоемболічні ускладнення, підвищення артеріального тиску),

а також урахувувати зміни фармакокінетики в осіб старших вікових груп. Це потребує дуже серйозного аналізу клінічної ситуації та зважування ризику розвитку небажаних ефектів.

Тому пацієнта, якому рекомендовано прийом НПЗП, слід попередити про необхідність здійснення 3-4 рази на день контролю рівня артеріального тиску з консультацією лікаря при його підвищенні [16]. Обов’язковим є моніторинг скарг із боку шлунково-кишкового тракту. Це зумовлено тим, що ризик гострого ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної слизової оболонки на тлі прийому НПЗП різко збільшується в літніх пацієнтів з атеросклерозом аорти та серцевою недостатністю, що призводять до хронічної ішемії гастродуоденальної слизової оболонки.

За появи небажаних ефектів у разі прийому НПЗП найперше слід переглянути показання до їх використання, а за неможливості скасування ліків – зменшити дозу або призначити препарат із найменшою кількістю побічних ефектів.

При виборі інгібіторів протонного насоса для лікування пацієнта з поєднаною (ревматичною, кардіологічною та неврологічною) патологією велику роль відіграють особливості лікарської взаємодії. Важливе значення надається впливу на ізофермент печінки CYP2C19, оскільки він бере участь у метаболізмі значної кількості лікарських засобів. Показано, що омепразол і частково лансопразол уповільнюють метаболізм варфарину, клопідогрелу, дигоксину, ніфедипіну, фенітоїну, теофіліну, карбамазепіну, циклоспорину, діазепаму [17].

Крім того, важливою є рН-селективність інгібіторів протонного насоса, низьке значення котрої розглядають як патогенетичний механізм потенційних побічних ефектів за тривалої терапії цими препаратами, оскільки протонні насоси (H⁺/K⁺- або H⁺/Іа⁺-АТФази) крім парієтальних клітин виявлено в клітинах інших органів і тканин: в епітелії кишечника та жовчного міхура, рогівки, ниркових каналцях, м’язах, клітинах імунної системи (нейтрофілах, макрофагах і лімфоцитах), остеокластах та ін.

Не рекомендується призначення НПЗП пацієнтам віком понад 60 років із хронічним болем і старечою астеною, перенесеними серцево-судинними та цереброваскулярними катастрофами (або іншими станами, пов’язаними з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком), перенесеними операціями на судинах (у тому числі судинах серця, шії, голови, нижніх кінцівок), хронічною хворобою нирок у разі швидкості клубочкової фільтрації <30 мл/хв, оскільки ризик розвитку небажаних ефектів перевищує користь їх застосування [18-21].

За наявності абсолютних протипоказань для призначення НПЗП рекомендується вибрати інші способи знеболювання чи направити пацієнта до клініки болю та/або до профільного фахівця (невропатолога, ревматолога, ортопеда, онколога, фахівця з паліативної медичної допомоги).

Трансдермальні анагетики

НПЗП для місцевого застосування переважно накопичуються в цільових зонах із концентраціями, що в 7 разів вищі в хрящах і менісках і до 100 разів у сухожиллях, аніж у сироватці крові [22]. Місцеві анагетики ідеальні для осіб похилого віку з численними супутніми захворюваннями, як-от виразкова хвороба та серцево-судинні патології, за яких пероральні НПЗП відносно протипоказані.

Із метою усунення больового синдрому рекомендується призначення місцевих форм НПЗП (креми, мазі, гелі, пластри) пацієнтам віком понад 60 років із болем у спині та/або суглобах з урахуванням сумарної добової дози зазначених засобів [23].

Наприклад, у літніх пацієнтів із ризиком розвитку побічних ефектів, пов’язаних із системними НПЗП, можливе місцеве застосування 1% гелю диклофенаку, що втирається в неушкоджену хворобливу ділянку, наприклад суглоб, уражений остеоартритом, або при інших запальних станах. Дані високої якості з дослідження за участю значної кількості пацієнтів виявили невеликі переваги курсу тривалістю понад 12 тижнів. При цьому слід ретельно контролювати кількість суглобів, на які наноситься місцевий НПЗП, а також урахувувати, чи приймає пацієнт додатково будь-який пероральний НПЗП, через потенційний ризик перевищення загальних рекомендованих доз.

До місцевих анагетиків належать такі засоби, як диклофенак, кетопрофен, ібупрофен, пластир із 4-5% лідокаїном, крем із капсаїцином (табл. 2).

Призначення лідокаїну (пластир, гель, крем) рекомендується пацієнтам віком понад 60 років із хронічним нейропатичним болем, включаючи постгерпетичну невралгію, з метою зниження інтенсивності болю [24-27]. Топічні форми лідокаїну в концентрації не менш як 5% здатні знижувати інтенсивність нейропатичного болю, включаючи випадки постгерпетичної невралгії. Рекомендовано креми та пластри. Можливим є розвиток слабких

шкірних реакцій, які зникають після припинення використання.

Перевагами такої терапії є легкість застосування, відсутність токсичності та лікарських взаємодій. У клінічному дослідженні в пацієнтів із діабетичною полінейропатією порівнювали ефективність застосування 5% лідокаїну у вигляді пластиру та прегабаліну. Відзначено зіставний ефект в обох групах терапії. Проте в групі місцевого застосування лідокаїну зареєстровано менше побічних ефектів і випадків скасування терапії. Це дає змогу рекомендувати аплікацію 5% лідокаїну при нейропатичному болю в пацієнтів, які не можуть приймати ліки *per os*.

Крем із капсаїцином рекомендовано при остеоартриті, нейропатичному болю, постгерпетичній невралгії. Тривалість терапії – до 13 тижнів.

Показаннями для призначення місцевих анагетиків є нейропатії, артралгії, міалгії, больовий синдром у разі захворювань навколосуглобових тканин, люмбаішіалгія, забиті місця, гострий герпетичний оперізувальний лишай та ін. [28].

Наркотичні анагетики

Цікаві дані метааналізу, що включав 41 рандомізоване клінічне дослідження, в яких оцінювали ефективність опіоїдів у лікуванні різних форм хронічного неонкологічного болю, зокрема болю в спині, за остеоартриту, ревматоїдного артрити, діабетичної нейропатії [29]. Встановлено, що в середньому опіоїди можуть забезпечити незначне зниження інтенсивності болю та функціональне поліпшення порівняно з плацебо й аналогічне зменшення болю, але менш виражене поліпшення функціонального стану порівняно з іншими анагетиками.

Отже, наркотичні анагетики пацієнтам віком понад 60 років із хронічним болем неонкологічного походження не рекомендовано через відсутність надійних доказів ефективності при хронічному скелетно-м’язовому та нейропатичному болю [30-34].

Інші препарати для лікування хронічного болю Ці лікарські засоби часто відносять до ад’ювантних, оскільки вони спочатку призначалися при станах, відмінних від болю, як-от депресія або судоми, проте багато із цих препаратів можна використовувати як терапію першої лінії при певних хронічних больових станах.

Протиенілептичні препарати

У 1993 р. у клінічну практику впроваджено протисудомний препарат другого покоління габапентин. Надалі було встановлено, що засіб також є ефективним у лікуванні низки хронічних нейрогенних больових синдромів, зокрема при діабетичній нейропатії, постгерпетичній невралгії та невралгії трійчастого нерва. Ефективність і безпека прегабаліну та габапентину в усуненні больового синдрому надійно досліджені в пацієнтів старших вікових груп із нейропатичним болем [35].

Терапію слід розпочинати з мінімальної дози (прегабалін – 75 мг, габапентин – 200 мг), поступово титруючи її до настання знеболювального ефекту (максимальна доза в клінічних дослідженнях для прегабаліну – 600 мг, габапентину – 1800 мг). У перші дні прийому можливий розвиток психотропного ефекту, загальмованості. Така дезорієнтація може спровокувати падіння або призвести до того, що пацієнти прийматимуть неправильні дози. Не рекомендується керування автотранспортом під час прийому цих препаратів.

Екскреція прегабаліну та габапентину здійснюється нирками, що потребує оцінювання функції нирок перед призначенням такої терапії та титрування дози. Лікування починається з найменшої дози з подальшим збільшенням до терапевтичної на підставі даних щодо відповіді на терапію та переносимості препаратів.

Не рекомендується призначати похідні бензодіазепіну пацієнтам віком понад 60 років із хронічним болем через високий ризик виникнення небажаних ефектів, серед яких седация, сплутаність свідомості та падіння [8]. На тлі терапії карбамазепіном підвищується ризик розвитку гіпонатріємії та блокади синтезу антидіуретичного гормону [36].

Крім того, карбамазепін є потужним індуктором цитохрому P450, який може впливати на метаболізм інших препаратів, особливо з вузьким терапевтичним індексом, як-от варфарин або літій.

Антидепресанти

Трициклічні антидепресанти й інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну можуть використовуватися для лікування хронічного болю. Підвищуючи активність серотоніну й норадреналіну, ці препарати модулюють больовий шлях, пригнічуючи висхідні больові шляхи та стимулюючи низхідні гальмівні шляхи.

У ранніх дослідженнях було відзначено позитивний вплив трициклічних антидепресантів (амітриптилін

Таблиця 2. Приклади місцевих анагетиків		
Препарат	Дозування	Механізм дії
Диклофенак, 1% гель	2-4 г для зовнішнього застосування	Подібний до такого в ібупрофену
Лідокаїн для місцевого застосування	Крем із 3-5% лідокаїну, пластир з 1,8-5% лідокаїну	Пов’язаний зі стабілізацією мембран нейронів, що, як гадають, є результатом блокади натрієвих каналів
Крем із капсаїцином		Зумовлений стимуляцією утворення та вивільнення ендорфінів і енкефалінів, пригніченням болю з ділянок запалення шляхом взаємодії в нервових центрах больових імпульсів із місця подразнення препаратом. Окрім того, препарат покращує кровопостачання в осередках ураження та підвищує проникність судин, унаслідок чого посилюється локальна мікроциркуляція

та імipрамін) як допоміжної терапії при лікуванні невропатичного болю, діабетичної нейропатії та скелетно-м’язового болю. Незважаючи на ефективність у низьких дозах, трициклічні антидепресанти мають потужну антихолінергічну активність, що призводить до розвитку побічних ефектів, особливо в геронтологічній популяції. Ці побічні ефекти включають ортостатичну гіпотензію, седацию (обидва препарати збільшують ризик падіння), нудоту, нечіткість зору, затримку сечі, запори, аритмії тощо. У зв’язку із цим зазначені препарати в більшості випадків протипоказані пацієнтам старших вікових груп.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин) теж варто призначати з обережністю через їхню серотонінергічну активність і збільшення ризику падінь. Рекомендується призначення дулоксетину пацієнтам віком понад 60 років із хронічним болем за наявності симптомів депресії з метою найефективнішого усунення больового синдрому [37]. Крім того, дулоксетин може розглядатися для призначення в пацієнтів віком понад 60 років із хронічним нейропатичним болем і протипоказаннями та/або непереносимістю антиконвульсантів [37]. Рішення про необхідність такої терапії потрібно приймати колегіально з невропатологом. Варто звертати увагу й на наявність у пацієнта в анамнезі падінь і переломів, оскільки експерти Американського геріатричного товариства (AGS, 2019) радять уникати призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну таким пацієнтам [38].

Також слід ретельно моніторувати пацієнтів на комбінованій терапії, що включає антиконвульсанти та дулоксетин, уживати надійніших заходів щодо зниження ризику падінь і профілактики когнітивних порушень.

Не рекомендується використовувати венлафаксин через ризик виникнення гіпонатріємії, запаморочення та болю в животі [7]. У дослідженнях відзначено прогіпертензивний ефект венлафаксину в пацієнтів старших вікових груп.

Міорелаксанти

Пацієнтам із хронічним м’язово-скелетним болем від помірного до тяжкого можуть бути показані міорелаксанти. Проте з урахуванням змін м’язово-скелетної системи в процесі старіння ефективність цих препаратів у геронтологічній популяції значно знижується. Разом із тим усі міорелаксанти мають потенційні побічні ефекти седативної й антихолінергічної дій, що збільшують ризик падінь [38].

Отже, цей клас препаратів рекомендовано молодшим пацієнтам для лікування м’язового спазму, пацієнтам із хронічними скелетно-м’язовими болями та ін.

Лікування хронічного болю в геронтологічній популяції є складним завданням. Урахування фізіологічних основ старіння, знання механізмів нейропатичного болю, фармакологічних властивостей застосовуваних лікарських засобів дають змогу скласти індивідуальний план лікування больового синдрому, що ґрунтується на мультимодальному підході. Він передбачає терапію не лише основного захворювання, внаслідок якого в пацієнта розвинувся больовий синдром, а й коморбідних станів геріатричних синдромів, і спрямований на збільшення мобільності та покращення якості життя пацієнта.

Можливості аугментації при лікуванні пацієнтів із резистентною депресією

Значна частка пацієнтів із депресією страждають на резистентну, тобто стійку до фармакотерапії антидепресантами, форму захворювання. Одним зі шляхів вирішення цієї проблеми є аугментація схеми терапії препаратами інших класів. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті L. McKeown et al. «Patient perspectives of lithium and quetiapine augmentation treatment in treatment-resistant depression: a qualitative assessment» видання Journal of Psychopharmacology (2022; 36 (5):557-565), присвяченої згаданій проблемі.

До 70% пацієнтів із депресією продовжують страждати через виразні симптоми після приймання рекомендованих фармакологічних засобів першої лінії, як-от селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (Ruberto et al., 2020).

Стойка (резистентна) до лікування депресія визначається як неоптимальна реакція на два або більше пробних курси терапії антидепресантами (з адекватним дозуванням і тривалістю) за поточного депресивного епізоду (Fekadu et al., 2018).

За таких умов частота випадків резистентної депресії може перевищувати 40% (Nierenberg et al., 2006).

Пацієнтам із такою формою захворювання притаманні значно вищі показники смертності, гірший прогноз і вдвічі вищі індивідуальні витрати на медичне обслуговування, ніж особам із нерезистентною депресією (Fekadu et al., 2009; Reutfors et al., 2018; Sussman et al., 2019).

Часто особи з депресією не отримують належного лікування тоді як адекватна терапія пацієнтів із резистентною формою сприяє поліпшенню прогнозу (Fernández et al., 2007; Wooderson et al., 2014).

Серед терапевтичних варіантів для пацієнтів із резистентною депресією: збільшення дозування антидепресантів, застосовуваних для поточного лікування; перехід на альтернативний антидепресант; поєднання антидепресантів; стратегія аугментації (Cleare et al., 2015).

Наявні також доказові дані того, що фармакологічна аугментація (підсилення) є ефективною при лікуванні осіб із резистентною депресією, при цьому літій і кветіапін нині рекомендовано як засоби першої лінії (Strawbridge et al., 2019).

Літій є модулятором ферментів, тоді як кветіапін властиві кілька механізмів дії як антагоністу дофамінових, серотонінових і адренергічних рецепторів.

І літій, і кветіапін рекомендовані у більшості основних настанов щодо лікування резистентної депресії, проте наявні докази не свідчать про переваги одного над іншим, що підтверджує їхню клінічну еквівалентність (Taylor et al., 2020; Bauer et al., 2013).

Однак, попри докази ефективності та рекомендації настанов, аугментацію недостатньо використовують у клінічній практиці, і певна частка пацієнтів не вважають її достатньо корисною (Day et al., 2021).

Як зазначають дослідники, переносимість залежить від засобів аугментації (Strawbridge et al., 2019). Зокрема, якщо вона незадовільна, це може бути одним із чинників неоптимальної відповіді, але якісне оцінювання перспектив пацієнтів виявляє також інші можливі причини (Green and Britten, 1998).

Проведене у належний спосіб дослідження дає змогу описати та інтерпретувати складні явища, пов'язані з поглядами, переконаннями та досвідом пацієнтів, а також визначити суб'єктивні чинники, що позначаються на результатах лікування (Pope et al., 2002; Rusinová et al., 2009).

Власне, доведено, що думка пацієнта теж має вплив на результати лікування (Laferton et al., 2017; Mergl et al., 2011), проте поточні рекомендації рідко використовують подібні якісні дані (McPherson and Beresford, 2019).

L. McKeown et al. зазначають, що на тепер думки пацієнтів щодо додаткового застосування літію та кветіапіну під час лікування резистентної депресії не було оцінено в належний спосіб. Такі дослідження можуть допомогти виявити перешкоди для досягнення позитивних результатів.

Цілями їхньої роботи були:

- якісне оцінювання думок щодо аугментації лікування літійом і кветіапіном у пацієнтів із резистентною депресією;
- визначення чинників, що призводять до субоптимальних результатів лікування;
- формулювання показань, на підставі яких можна віддавати перевагу одному з препаратів.

Усі учасники згаданого додаткового якісного дослідження брали участь у відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні «Літій проти кветіапіну при депресії» (LQD), що триває на тепер і присвячене вивченню клінічної та економічної ефективності аугментації терапії резистентної депресії літійом і кветіапіном (Marwood et al., 2017).

Зокрема, дослідження L. McKeown et al. було частиною масштабного рандомізованого контрольованого дослідження LQD.

Матеріали та методи дослідження

Учасників випробування LQD були залучені до цього факультативного додаткового дослідження під час остаточного оцінювання результатів лікування (через 52 тижні після рандомізації для

подальшого приймання літію або кветіапіну).

Це були дорослі пацієнти з поточною депресією та невдалим спробами лікування принаймні двома антидепресантами під час поточного депресивного епізоду. Їх рандомізували у співвідношенні 1:1 для відкритого лікування літійом або кветіапіном на додаток до терапії антидепресантами. За пацієнтами спостерігали впродовж 12 місяців, оцінюючи показники на вихідному рівні, через 8, 26 і 52 тижні, на додаток до щотижневих самозвітів у вигляді аудіозаписів у режимі онлайн.

Використовували метод тематичного аналізу виявлення закономірностей і вищих рівнів значень на підставі якісних даних (Braun and Clarke, 2006). Такий підхід вважається доречним для аналізу поглядів і досвіду пацієнтів (Marks and Yardley, 2004).

Було прийнято 6-етапний індуктивний підхід:

- 1) читання та перечитування стенограм звітів учасників із зазначенням інформації, яка стосується досліджуваного питання;
- 2) кодування даних, виділення цікавих особливостей і позначення їх відповідно до змісту;
- 3) групування кодів для формування більш осяжних тем;
- 4) уточнення тем (видалення одних і зіставлення з іншими);
- 5) визначення відповідних тем;
- 6) розв'язання проблем розбіжностей за допомогою консенсусу (Braun and Clarke, 2006).

Результати дослідження

Під час тематичного аналізу було визначено чотири основні теми: «Первинні проблеми», «Досвід щодо побічних дій», «Сприйняття ефективності лікування» та «Позитивне сприйняття моніторингу процесу лікування» та 11 підтем.

Первинні проблеми

Розповіді учасників виявили низку проблем щодо обох препаратів до початку лікування. Як правило, обговорення проблем відбувалося у відповідь на перше запитання, яке допомагало вивчити думки учасників до рандомізації. Занепокоєння викликали дві взаємопов'язані підтеми «Побоювання щодо літію» та «Занепокоєння щодо побічних ефектів».

Побоювання щодо літію

Перед початком дослідження дев'ять учасників (шість із яких згодом були рандомізовані для приймання кветіапіну і троє — літію) вважали, що застосування літію може бути більш «екстремальним» лікуванням, ніж застосування кветіапіну.

Серед причин побоювань: потреба у проведенні аналізів крові для того, щоб переконатися, що рівень літію залишається в терапевтичному діапазоні; можлива токсичність літію,

що зумовило більші побоювання щодо перспективи приймання літію порівняно з кветіапіном; можливий вплив літію на травну систему; негативне упереджене ставлення до літію на підставі власних відчуттів щодо нього до рандомізації.

Занепокоєння щодо побічних ефектів

Чверть учасників висловили занепокоєння щодо можливих побічних ефектів лікування літійом і кветіапіном до початку дослідження. Наприклад, деякі з них переймалися тим, що седация може поставити під загрозу їх повсякденне життя та продуктивність на роботі. Інші — стурбовані можливістю збільшення ваги, що зазначено як побічний ефект для обох агентів. Для деяких потреба в ефективному лікуванні депресії переважала ці страхи.

Досвід щодо побічних дій

У записах 21 пацієнта йшлося про побічні наслідки аугментації їхнього лікування. Більшість вважала, що з ними можна впоратися, і продовжували лікування, але, на думку деяких, небажані ефекти призвели до негативного досвіду такої терапії. Зокрема, учасники, рандомізовані для аугментації літійом, загалом описували свої побічні ефекти як помірніші, ніж ті, хто отримував кветіапін.

Побічні ефекти при аугментації кветіапіном

Майже у всіх учасників спостерігалася побічна дія кветіапіну. Як правило, це була седация та небажане збільшення маси тіла й підвищення апетиту.

Деякі вважали, що седация негативно позначається на результатах лікування, проте інші зазначали, що цей ефект допоміг поліпшити їхній сон. Один учасник відчув посилення проблем із травленням (почастішали закрепи та діарея).

Побічні ефекти при аугментації літійом

Зазвичай пацієнти, які отримували літій, зазначали, що побічні наслідки були незначними. Проте кілька учасників повідомили про негативний досвід. Деякі описували проблеми з тремором, який здебільшого вдавалося контролювати. Кілька пацієнтів обговорювали проблеми, пов'язані із сухістю в роті. Реалістичні сновидіння не були зазначені як побічний ефект для літію, але один з учасників скаржився на них. Також один учасник зазначив несприятливий вплив на нирки, що призвело до припинення лікування.

Контроль побічних ефектів

Декілька учасників добровільно надали інформацію про заходи для кращого контролювання побічних явищ. Зокрема, було зазначено важливість часу приймання кветіапіну. Так, кілька учасників, які приймали літій, описали спроби збільшити споживання води, що зменшувало тяжкість небажаних

ефектів. Керування збільшенням ваги дало змогу досягти позитивних змін — посилити фізичну активність завдяки відвіданню спортзалу та плаванню.

Сприйняття ефективності лікування

Однією з головних тем обговорення учасниками була передбачувана ефективність їхнього лікування. Пацієнти повідомляли про власний досвід застосування обох препаратів як переважно позитивний, причому переваги відчули понад половина вибірки. Але не всі передбачували переваги були однаковими. Деякі з учасників вважали, що лікування «спрацювало», тоді як інші думали, що терапія сприяла поліпшенню контролю над симптомами.

На жаль, понад чверть учасників не повідомили, що вони відчувають користь лікування.

Зменшення ознак резистентної депресії

Загалом дані інтерв'ю пацієнтів свідчать про переважно позитивний досвід аугментації літєм і кветіапіном. Шість учасників, які приймали літій, описали значне зменшення ознак резистентної депресії та поліпшення настрою.

Шість учасників, які приймали кветіапін, також повідомили про значні поліпшення стану, причому деякі конкретно згадали про редукцію симптомів тривоги та паніки, зазначивши, що припинилися панічні атаки.

Інші учасники вважали ключові переваги своєї терапії як «ефективніше лікування» та «кращу здатність долати складні обставини», наголосивши, що в них рідше виникають депресивні думки та пригнічений стан.

Помірні та поступові поліпшення

Як зазначають дослідники, деякі учасники спостерігали помірнішу редукцію симптомів. Один пацієнт, який приймав літій, повідомив про такий тип зміни симптомів: «Було, можливо, два дні на тиждень, коли я почувався трохи краще, а впродовж п'яти днів — дуже, дуже пригніченим. Проте «позитивних» днів раніше не було зовсім, тому це все ж була користь, це був позитив».

Натомість іншим було важко визначити, наскільки дієвим був літій, оскільки темпи поліпшення стану мали повільний характер. Двоє пацієнтів не відчули значущих поліпшень внаслідок приймання кветіапіну, але все одно вважали, що він був корисним для них.

Недостатня ефективність

Попри переважно позитивні відгуки щодо двох згаданих препаратів, понад чверть учасників не відчули жодних переваг лікування. Один пацієнт не мав жодного поліпшення стану при дозуванні, яке відповідало безпечному рівню літію в плазмі.

Деякі учасники повідомили про самозвинувачення через брак помітних змін симптомів. Пацієнт, який не відчував користі літію, вважав, що це могло бути пов'язано із завищеними власними очікуваннями.

Так, дехто пояснював, що неспроможність отримати ефективні результати лікування є наслідком тяжких особистих обставин, як-от смерті близьких, страх захворіти на онкозахворювання тощо.

Позитивне сприйняття моніторингу процесу лікування

Загалом відгуки учасників щодо моніторингу були переважно позитивними. Відповіді щодо цієї теми розділено на три підтеми.

Кількість візитів

Учасники загалом позитивно оцінили кількість обов'язкових клінічних візитів; деякі з них зазначали, що це сприймається як «підкування протягом тривалого часу». Проте інші вважали, що така кількість візитів може ускладнити процес лікування.

Заспокоєння від швидкої комунікації

Простота спілкування з дослідниками та клініцистами була особливо корисною для деяких учасників, коли побічні впливи завдавали проблем. Так, наприклад, дозування препарату зменшували, якщо пацієнта непокоїло збільшення ваги.

Аналіз крові не викликав проблем

Пацієнти, які отримували літій, потребували клінічного моніторингу його рівня в крові під час лікування.

Загалом потреба здавати кров сприймалася пацієнтами позитивно, деякі навіть вважали корисними регулярні перевірки того, «чи все відповідає нормі».

Обговорення

Дослідники мали на меті вивчити перспективи аугментації лікування пацієнтів із резистентною депресією літєм і кветіапіном. L. McKeown et al. зазначають, що це дослідження було якісним, тобто не призначеним для кількісних порівнянь методів лікування. Загалом звіти пацієнтів продемонстрували переважно позитивні результати аугментації, причому понад половина пацієнтів відчули її переваги. Свідчення учасників згаданого дослідження підтвердили корисні ефекти як літію, так і кветіапіну, зокрема редукцію симптомів та поліпшення настрою, що узгоджувалося з кількісними результатами попередніх досліджень (Bauer et al., 2013; Undurraga et al., 2019).

Значущість поліпшень, про які повідомлялося, була різною, але навіть менш відчутні зміни сприймалися як позитивні та пов'язані з ефективнішим лікуванням резистентної депресії та скороченням часу, проведеного в стані депресії. Також більшість учасників вважала, що позитивні результати такого лікування переважають побічні ефекти. Переваги визнавали учасники, які отримували як літій, так і кветіапін; наявні кількісні дані свідчать про однакову ефективність аугментації цими препаратами (Bauer et al., 2013).

Попри переважно позитивне сприйняття, значна частка пацієнтів не відчули користі лікування; для деяких це пояснювалося побічними ефектами. Багато учасників перед початком дослідження відчували конфлікт між бажанням ефективно лікуватися та занепокоєнням щодо вторинних наслідків. Деякі, дізнавшись про профілі побічних ефектів препаратів до початку лікування, почали обговорювати доцільність своєї участі в дослідженні.

Цей висновок узгоджується з даними попередніх досліджень, які свідчать, що пацієнти із резистентною депресією водночас вдумливо та обережно

ставляться до нових методів лікування (Lawrence et al., 2018).

На думку авторів, проблеми побічних ефектів, які можуть призводити до недостатнього використання фармакологічної аугментації в клінічній практиці, слід вирішувати ще до початку терапії. Це може бути особливо доречно в разі використання літію, щодо якого повідомлялося про більші побоювання перед рандомізацією та початком лікування.

Результати попередніх досліджень демонструють, що досвід несприятливих ефектів був майже універсальним (Anderson et al., 2009; van Marwijk et al., 1990). Важливо, що більшість пацієнтів може продовжувати лікування, попри ці побічні явища. Кілька пацієнтів оцінили як ризики, так і переваги призначених їм ліків і відчули, що користь, яку вони відчувають, превалює над недовіками побічних ефектів, із якими вони стикалися. Для невеликої частки учасників такі небажані явища були надто негативними, і в деяких випадках це призвело до передчасного припинення лікування. Пацієнти описували труднощі з підвищенням апетиту, збільшенням ваги, неспокоєм і закрепам, що узгоджується з раніше зареєстрованими побічними ефектами, пов'язаними з кветіапіном (Bauer et al., 2009; El-Khalili et al., 2010).

Однак найобговорюванішим несприятливим впливом кветіапіну був седативний ефект. Це узгоджується з висновками J. Bauer et al. (2013) про те, що така седативна дія є основною причиною припинення лікування при порівнянні переносимості літію та кветіапіну в пацієнтів із резистентною депресією.

Результати L. McKeown et al. також демонструють, що досвід седації не завжди може бути негативним, оскільки двоє учасників повідомили про позитивний вплив седації завдяки поліпшенню сну. Такі висновки свідчать про важливість урахування індивідуальних характеристик пацієнта та досвіду симптомів під час прийняття рішень щодо лікування (Murphy and Peterson, 2015).

Згідно з кількісними даними, при застосуванні літію учасники відчували проблеми із сухістю в роті, тремором і нудотою (Austin et al., 1991; Hawley et al., 1994).

Побічні ефекти загалом були керованими, хоча у двох учасників проблеми з тремором і функцією нирок негативно позначилися на результаті лікування. Отримані висновки можуть сприяти розробці інформації про профілі побічних ефектів для використання її в клінічній практиці або майбутніх випробуваннях ефективності ліків. Дані попередніх досліджень продемонстрували додаткову значущість звітів пацієнтів про несприятливі ефекти для фармаконагляду поряд зі звітами постачальників медичних послуг (Avey et al., 2011).

Загалом отримані результати вказують на декілька відмінностей у сприйманні ефективності літію порівняно з кветіапіном. Повідомлялося про більші побоювання щодо небажаного впливу літію до початку лікування, хоча більший досвід негативних побічних ефектів кветіапіну. Отже, думки пацієнтів не обов'язково збігаються з досвідом лікування, а очікування негативних побічних ефектів може

призводити до недостатньо позитивного сприйняття засобу.

Іншою ключовою темою було позитивне сприйняття потреби у клінічному моніторингу під час лікування. Позитивно оцінювали моніторинг майже всі пацієнти, навіть ті, хто не відчував користі терапії. Подібне сприйняття пацієнтами моніторингу доповнює очевидні клінічні переваги більш активних підходів до «лікування, ґрунтованого на вимірюванні» (Zhu et al., 2021).

За використання літію потрібний вищий рівень моніторингу, ніж при застосуванні багатьох інших рекомендованих фармакологічних препаратів для аугментації, через необхідність частих аналізів крові для встановлення безпечного терапевтичного рівня засобу в плазмі. Пацієнти загалом демонстрували схвалення та розуміння необхідності проведення таких аналізів крові, тож потреба в додатковому моніторингу не має стримувати клініцистів від призначення літію.

Обмеження дослідження

Учасники були відібрані під час оцінювання результатів дослідження LQD на 52-му тижні, тобто обговорення їхнього досвіду перед лікуванням і на його ранніх стадіях потребувало спогадів про те, що вони відчували приблизно рік тому. Отже, точність пригадування могла мати вплив на результати. Відомо, що відновлення автобіографічної інформації у пацієнтів із депресією порушується, а менш детальне та надмірно узагальнене пригадування є предиктором поганого прогнозу (Hitchcock et al., 2019; Sumner et al., 2010).

Тому ті, у кого ознаки депресії наприкінці дослідження все ще були значущими, могли гірше пригадувати свої попередні думки та досвід лікування. Іншим обмеженням є відносно невеликий розмір вибірки в кожній групі.

Висновки

Підсумовуючи, L. McKeown et al. дійшли висновку, що проаналізовані думки пацієнтів свідчать на користь застосування аугментації літєм і кветіапіном при лікуванні резистентної депресії. Зокрема, певні занепокоєння, висловлювані учасниками щодо приймання цих препаратів на початку дослідження, не справдилися, оскільки більшість пацієнтів переконалися, що застосування літію і кветіапіну сприяє редукції симптомів депресії. Попри побічні ефекти більшість учасників відчували, що переваги лікування переважають недоліки.

Автори наголошують, що результати слід інтерпретувати в контексті клінічного випробування, оскільки схема регулярного моніторингу може не відповідати загальній амбулаторній клінічній практиці. Також вони зазначають, що, попри описаний позитивний досвід, обидва препарати недостатньо використовуються в клінічній практиці. Власне, автори переконані, що майбутні якісні дослідження поглядів клініцистів щодо аугментації лікування будуть корисними для виявлення перешкод застосуванню такого підходу та поліпшення результатів терапії осіб із резистентною депресією.

Підготувала **Наталія Купко**

Настанови щодо лікування негативних симптомів при шизофренії

Негативна симптоматика шизофренії лишається серйозною терапевтичною проблемою, що має вплив на вибір лікування. За отриманими даними аналізу ефективності як фармакологічних, так і нефармакологічних втручань фахівці Європейської психіатричної асоціації (ЕРА) розробили настанови з лікування недиференційованих негативних симптомів (як первинних, так і вторинних). До вашої уваги представлено огляд цих рекомендацій, які були опубліковані у березні 2021 р. у виданні *European Psychiatry*, де зроблено акцент зокрема на перевагах антипсихотичних препаратів другого покоління і на можливості переведення пацієнтів, які отримували антипсихотики першого покоління.

Негативні симптоми, зокрема втрата мотивації та обмеження вираження емоцій, є основними ознаками шизофренії (Jackson, 1931; Bleuler, 1950). Як правило, вони асоціюються з низьким показником ремісії, зниженим функціонуванням у житті та погіршенням якості життя, зумовлюють значний тягар для пацієнтів, їхніх родичів і систем охорони здоров'я. Ключовою мішенню у пошуку нових засобів терапії є негативні симптоми. Вплив на них у пацієнтів із шизофренією часто лишається незадоволеною потребою, а прогрес у розвитку інноваційних методів лікування — повільним (Schooler et al., 2015; Dollfus and Lyne, 2017; Galderisi et al., 2018). Здебільшого у дослідженнях негативні симптоми не диференціюють на первинні й вторинні. Робоча група Європейської психіатричної асоціації (ЕРА) розробила настанови з лікування на підставі доказових даних ефективності кожного втручання щодо загальних негативних симптомів, без їх диференціації. Конкретні рекомендації розглянуто лише за наявності даних про лікування певних форм негативних симптомів. У разі потреби зазначено необхідність проведення подальших досліджень, розглянуто потенційні ризики, пов'язані з різними втручаннями.

Методологія створення рекомендацій Систематичний пошук літератури

Пошук публікацій до 9 грудня 2019 року (без обмежень щодо дати початку) проводили в електронних базах даних Medline (PubMed), Scopus та PsycINFO. Науковці проаналізували результати метааналізів, рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), оглядів; когортних, відкритих, описових досліджень, а також експертні висновки з лікування негативних симптомів у пацієнтів із шизофренією. Представлені рекомендації ґрунтуються на даних нещодавніх високоякісних метааналізів, доступних для кожного методу лікування. Остаточний набір досліджень експерти оцінювали за рівнем отриманих доказів (табл. 1), а розроблені настанови класифікували згідно з рівнем доказовості даних включених досліджень (табл. 2).

Лікування вторинних негативних симптомів Загальні принципи

Лікування у конкретних клінічних ситуаціях пацієнтів із негативними симптомами, які згодом ідентифікували як вторинні, не оцінювали у клінічних дослідженнях. Тож лікування депресії, позитивних симптомів і побічних ефектів має відповідати загальним принципам їх терапії.

Оскільки вторинні негативні симптоми є поширеною клінічною проблемою, пріоритетним має стати проведення подальших досліджень.

Рекомендація 1

У пацієнтів із негативними симптомами слід лікувати прояви депресії, позитивних симптомів та побічних ефектів. Таке втручання має відповідати наявним рекомендаціям, оскільки бракує доказових даних щодо конкретного підходу в осіб із негативними симптомами (клас доказовості В) (Kirschner et al., 2017).

Негативні симптоми, вторинні щодо депресії

Клінічних досліджень, які б цілеспрямовано вивчали лікування негативних симптомів, вторинних щодо депресії, наразі бракує. Тому рекомендації екстраполювали з даних щодо лікування депресії у пацієнтів із шизофренією. Зокрема, є припущення, що деякі антипсихотики — кветіапін, амисульприд, арипіпразол, клозапін та оланзапін — чинять порівняно сприятливий вплив на симптоми депресії у пацієнтів із шизофренією (Leucht, Corves et al., 2009; Leucht, Komossa et al., 2009). Так, за даними двох метааналізів, доповнення терапії антидепресантами може бути дієвим, особливо для пацієнтів із клінічно значущими симптомами депресії (Helfer et al., 2016; Gregory et al., 2017). Крім того, за даними систематичного огляду, когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) також може бути ефективною для лікування коморбідної депресії у пацієнтів із шизофренією (Oroka and Lincoln, 2017).

Рекомендація 2а

Для пацієнтів із негативними симптомами та супутньою депресією необхідно розглянути можливість переходу на антипсихотик з антидепресивними властивостями (клас доказовості В) (Leucht, Corves et al., 2009; Leucht, Komossa et al., 2009).

Рекомендація 2б

У пацієнтів із негативними симптомами та супутньою депресією слід розглянути можливість додаткового лікування

антидепресантами (клас доказовості В) (Helfer et al., 2016; Gregory et al., 2017; Galling et al., 2018).

Рекомендація 2с

Якщо пробне лікування додатковим антидепресантом не сприяє зменшенню проявів у пацієнта негативних симптомів та/або депресії, терапію антидепресантом слід припинити для уникнення поліфармації (клас доказовості В) (Gregory et al., 2017).

Рекомендація 2д

Для пацієнтів із негативними симптомами і супутньою депресією слід розглянути застосування КПТ (клас доказовості В) (Wykes et al., 2008; Oroka and Lincoln, 2017).

Негативні симптоми, вторинні щодо позитивних

Наразі даних досліджень із лікування негативних симптомів, вторинних до позитивних, бракує. Є свідчення про зменшення проявів цих симптомів у дослідженнях ефективності застосування антипсихотиків для пацієнтів із гострим психотичним епізодом (Leucht et al., 2017). Призначення клозапіну лишається головною рекомендацією для стійких до лікування позитивних симптомів. Також немає клінічних досліджень застосування КПТ, де б розглядали зменшення негативних симптомів, які вважають вторинними щодо позитивних симптомів. Зокрема, продемонстровано зменшення ознак негативних симптомів при КПТ, спрямованої на позитивні симптоми (Wykes et al., 2008; Jauhar et al., 2014).

Рекомендація 3а

У пацієнтів із негативними симптомами, які вважають вторинними щодо позитивних симптомів, лікування антипсихотиками можливо оптимізувати, дотримуючись наявних рекомендацій щодо діапазону доз і заміни ліків (клас доказовості С) (Leucht et al., 2017).

Рекомендація 3б

У пацієнтів із негативними симптомами, які вважають вторинними щодо стійких до лікування позитивних симптомів, слід розглянути можливість застосування клозапіну (клас доказовості В).

Рекомендація 3с

У пацієнтів із негативними симптомами, які вважають вторинними до позитивних симптомів, можливо розглянути КПТ (клас доказовості С) (Wykes et al., 2008; Jauhar et al., 2014).

Негативні симптоми, вторинні щодо побічних ефектів

Нині даних клінічних досліджень, які б стосувалися лікування негативних симптомів, вторинних до побічних ефектів препаратів, бракує. Як відомо, вторинні негативні симптоми можуть бути зумовлені: екстрапірамідними явищами, седацією та спричиненим антипсихотиками браком мотивації (дані щодо останньої суперечливі). Доказова база для лікування цих побічних ефектів дуже обмежена, тож рекомендація ґрунтується на консенсусі експертів.

Рекомендація 4

Якщо у пацієнтів із негативними симптомами є побічні реакції у вигляді екстрапірамідних симптомів та/або седації, можна розглянути можливість зменшення дози антипсихотиків або переходу на антипсихотичну терапію з меншим ризиком розвитку екстрапірамідних та/або седативних побічних ефектів (клас доказовості С) (Young et al., 2015; Stroup and Gray, 2018).

Фармакотерапія

Антипсихотичні засоби

Лікування антипсихотиками зазвичай сприяє зменшенню ознак негативних симптомів, які є вторинними до позитивних за гострих фаз шизофренії. Проте первинні (стійкі негативні) симптоми, як-от дефіцитарний синдром, не реагують на більшість наявних антипсихотиків, або така відповідь є клінічно незначущою. За шизофренії порівняння ефективності різних методів лікування негативних симптомів — складний процес через значну неоднорідність досліджень, у яких здебільшого не виокремлювали первинні й вторинні негативні симптоми, а також використовували для оцінювання різні шкали.

Антипсихотики проти плацебо

У більшості досліджень, де порівнювали антипсихотичні засоби та плацебо, оцінювали негативні симптоми загалом,

не зазначаючи первинних, стійких або тих, що переважають. Дані метааналізу досліджень із контрольованим плацебо (у 10 приймали антипсихотики першого покоління, у 38 — другого) свідчать про невелике поліпшення при використанні препаратів другого, але не першого покоління (Fusar-Poli et al., 2015). За результатами ще одного метааналізу даних досліджень із контрольованим плацебо, виявлено невеликий вплив антипсихотиків порівняно з плацебо на негативні симптоми за короткотривалого лікування (Leucht et al., 2017). Дані метааналізів свідчать про значущість відбору та визначення негативних симптомів у майбутніх дослідженнях. За рекомендаціями Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА), важливо виключати з них пацієнтів із вторинними негативними симптомами (ЕМА, 2012). У разі їх включення слід забезпечувати контроль вторинних негативних симптомів через визначення їх джерел (як-от депресія або екстрапірамідні симптоми), як рекомендує Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) (Laughren and Levin, 2011). Метааналіз М. Krause et al. (2018) стосувався досліджень результатів пацієнтів із переважними або виразними негативними симптомами. Зокрема, амисульприд (у низьких дозах) — єдиний доступний на ринку антипсихотик, для якого наявні докази значущо вищої, ніж для плацебо, ефективності при лікуванні негативних симптомів (стандартизована різниця середніх 0,47; довірчий інтервал [ДІ] 0,23-0,71).

Порівняння антипсихотиків

Проведено декілька (переважно невеликих) прямих порівняльних досліджень ефективності антипсихотичних засобів щодо негативних симптомів. Як відомо, антипсихотики другого покоління амисульприд, клозапін, оланзапін та рисперидон були дієвішими за антипсихотичні препарати першого покоління (Leucht et al., 2009). За даними мережевого метааналізу порівняння ефективності застосування антипсихотиків для короткотривалого лікування, в дослідженнях за участю пацієнтів із позитивними симптомами неможливо з'ясувати, чи пов'язані відмінності в негативних симптомах із первинними або вторинними негативними симптомами (Huhn et al., 2019). Антипсихотики часто зменшували ознаки депресії, ускладнюючи диференціацію ефектів щодо негативних симптомів. У прямому порівняльному дослідженні із застосуванням критеріїв, рекомендованих ЕМА, за участю пацієнтів із переважанням тривалих негативних симптомів і контролем за джерелами вторинних негативних симптомів (позитивні симптоми, депресія, екстрапірамідні симптоми) встановлено, що карипразин (частковий агоніст рецепторів дофаміну D3 і D2 із переважним зв'язуванням із рецепторами D3) був значно ефективніший, ніж рисперидон, у лікуванні негативних симптомів (ЕМА, 2012; Nemeth et al., 2017; Krause et al., 2018).

Комбінації антипсихотиків

На підставі даних ефективності поліфармації в лікуванні шизофренії експерти переглянули жорсткі рекомендації щодо монотерапії (Tiihonen et al., 2019). Багато пацієнтів із негативними симптомами погано реагували або не відповідали на монотерапію антипсихотиками і отримували різні їх комбінації. За даними метааналізу, поєднання антагоніста D2 із частковим агоністом D2 може мати сприятливий вплив для лікування негативних симптомів, але деякі обмеження виключають формулювання рекомендації (Galling et al., 2017). Масштабне дослідження з вивчення ефективності щодо загальних симптомів не підтвердило зменшення ознак негативних симптомів при застосуванні арипіпразолу додатково до рисперидону або кветіапіну (Kane et al., 2009). Тож робоча група не рекомендує будь-яку комбінацію антипсихотичних засобів для лікування негативних симптомів.

Антипсихотики для лікування негативних симптомів

Найчастіша ситуація, із якою стикаються клініцисти, — у пацієнта, який отримує антипсихотичний препарат, продовжують проявлятися негативні симптоми. Для надання рекомендації за такого випадку недостатньо доказів. Проте члени групи ЕРА з розроблення настанов щодо негативних симптомів дійшли згоди, що для пацієнтів, які отримують антипсихотичні засоби першого покоління, слід розглянути можливість переведення на препарати другого покоління.

Рекомендація 5

Для пацієнтів із негативними симптомами, які отримують антипсихотичні засоби першого покоління, слід розглянути можливість переходу на антипсихотичні препарати другого покоління (клас доказовості В) (Leucht et al., 2009; Fusar-Poli et al., 2015).

Робоча група не надала рекомендацій щодо застосування антипсихотиків другого покоління. Попри те, що амисульприд і карипразин мають певний потенціал для лікування переважних

і стійких негативних симптомів, необхідні подальші дослідження, перш ніж це можливо зробити.

Додаткова терапія
Антидепресанти

Додавання антидепресанту до антипсихотика вважають потенційно привабливою тактикою лікування негативних симптомів навіть за відсутності супутньої депресії. Результати двох високоякісних метааналізів узагальнили дані, які лягли в основу цих рекомендацій (Helfer et al., 2016; Galling et al., 2018). Оригінальні дослідження не обмежувалися участю осіб із первинними негативними симптомами. В. Galling et al. (2018) встановили, що селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) перевершують дію плацебо щодо зменшення ознак негативних симптомів, на відміну від антидепресантів інших класів. Зокрема, В. Helfer et al. (2016) виявили подібний ефект для CІЗЗС, ІЗЗСЗ, тетрациклічних антидепресантів (міртапаїн і міансерин) та інгібіторів моноаміноксидази.

Рекомендація 6

Якщо негативні симптоми не зменшуються після оптимізації антипсихотичного лікування, слід застосувати додаткову пробну терапію антидепресантом після ретельного оцінювання ризиків і переваг. Це стосується осіб, у яких немає симптомів депресії. Проте рекомендацій щодо пацієнтів із первинними негативними симптомами надати неможливо. CІЗЗС є найвивченішими, але ці дані не дають підстав для створення рекомендацій щодо певного класу або окремих препаратів (клас доказовості В) (Helfer et al., 2016; Gregory et al., 2017; Galling et al., 2018).

Рекомендація 7

Якщо пробне лікування додатковим антидепресантом не сприяє зменшенню ознак негативних симптомів та/або депресії, його слід припинити, щоб уникнути поліфармації (клас доказовості В) (Helfer et al., 2016; Gregory et al., 2017; Galling et al., 2018).

Препарати для доповнення антипсихотичної терапії

Наявні певні результати потенційної користі для лікування негативних симптомів таких додаткових препаратів, як продофамінергічні засоби (модафініл та армодафініл); антагоніст рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA) мемантин; протизапальні та нейропротекторні препарати; антибіотики; нейропептид окситоцин тощо. Висновки щодо їх користі є попередніми і потребують підтвердження.

Стимуляція мозку

Результати щодо користі транскраніальної магнітної стимуляції, транскраніальної стимуляції постійним струмом та інших підходів до стимуляції мозку для лікування негативних симптомів є наразі обмеженими, тому неможливо надати відповідну рекомендацію.

Психосоціальні методи лікування
Психотерапія
Когнітивно-поведінкова терапія

Дані ефективності КПТ при лікуванні психотичних симптомів у пацієнтів із шизофренією дають змогу припустити, що таке втручання може виявитися дієвим для терапії негативних симптомів. За результатами метааналізів даних РКД, у яких вивчали вплив КПТ на негативні симптоми, він є лише помірним. S. Jauhar et al. (2014) і D. Lutgens et al. (2017) виявили невеликий, але значущий ефект КПТ щодо негативних симптомів. У нещодавньому РКД аналізували групову програму, спрямовану на зменшення ознак апатії та ангедонії, де встановлено поліпшення стану наприкінці втручання (Favrod et al., 2019). Інтервенції в рамках КПТ, спрямовані на негативні симптоми, були перспективними. Проте необхідні додаткові дослідження, за результатами яких можливо розробити рекомендацію для застосування КПТ при лікуванні негативних симптомів шизофренії.

Соматична та психосоматична психотерапія

Результати щодо сприятливого впливу соматичної психотерапії на негативні симптоми не підтверджені у мультицентровому дослідженні (Priebe et al., 2016). У метааналізі М. Sabe et al. (2019) встановили сприятливий вплив лікування, орієнтованого на свідомість (психосоматичної психотерапії), на негативні симптоми, але такі дані доступні лише для трьох досліджень, не спрямованих на вивчення негативних симптомів. Отже, наявні наразі дані не допускають надати рекомендацій щодо застосування цих підходів.

Арт-терапія та музикотерапія

Керівництво Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) рекомендувало застосування методів арт-терапії для всіх осіб із психозом або шизофренією, зокрема для зменшення ознак негативних симптомів (NICE, 2014). Інтенсивніше дослідники вивчають музикотерапію, ніж арт-терапію. У Кокранівському огляді вчені дійшли висновку щодо її сприятливого впливу на психічний стан, зокрема на негативні симптоми (Geretsegger et al., 2017). Але для створення рекомендацій щодо застосування таких підходів потрібні масштабніші дослідження.

Спеціальні тренінги
Навчання соціальних навичок

Формування соціальних навичок — це психосоціальне втручання, спрямоване на вдосконалення соціальної взаємодії та навичок міжособистісних стосунків, яке передбачає рольові ігри, навчання та зворотний зв'язок. Сучасні версії набуття соціальних навичок, як зазначають дослідники також охоплюють підходи, які зосереджені переважно на соціальному пізнанні; вони певною мірою схожі на когнітивно-поведінкові техніки. У кількох метааналізах вивчали ефективність формування соціальних навичок щодо зменшення ознак негативних симптомів (Lutgens et al., 2017; Turner et al., 2018). Хоча певні дослідження мали дуже низьку потужність, а в деяких із них вплив на негативні симптоми не був первинним результатом, на думку авторів, видається переконливим, що таку техніку можна рекомендувати для лікування пацієнтів із психозом і негативними симптомами.

Рекомендація 8

Пацієнтам із негативними симптомами слід пропонувати тактику навчання соціальних навичок, але рекомендацій для осіб із первинними негативними симптомами неможливо надати. За наявними наразі даними, не можна рекомендувати програму формування соціальних навичок (клас доказовості В) (Lutgens et al., 2017; Turner et al., 2018).

Відновлення когнітивних функцій

Терапевтичні втручання для відновлення когнітивних функцій розроблено для орієнтації на когнітивні порушення, які, як і негативні симптоми, є основним предиктором функціонального результату. Вони поєднують різні підходи, як-от повторне виконання завдань, зворотний зв'язок і розроблення компенсаційних стратегій. У високоякісному метааналізі встановлено сприятливий вплив відновлення когнітивних функцій на негативні симптоми (Cella et al., 2017). Слід розглянути можливість застосування цього підходу для пацієнтів із негативними симптомами, зокрема для тих, у кого також є когнітивні порушення.

Рекомендація 9

Призначення терапії для відновлення когнітивних функцій можна розглянути для пацієнтів із негативними симптомами, зокрема для тих, у кого також є когнітивні порушення. Жодних конкретних рекомендацій щодо відновлення когнітивних функцій при лікуванні первинних або переважних негативних симптомів дати неможливо (клас доказовості С) (Cella et al., 2017).

Фізичні вправи

У метааналізі М. Dauwan et al. (2016) було описано широкий сприятливий вплив фізичних вправ на негативні симптоми,

Таблиця 2. Класифікація рекомендацій	
Клас	Характеристика
A	За даними принаймні одного дослідження або огляду I рівня доказовості, безпосередньо застосовних до цільової сукупності, АБО на підставі сукупності доказів, отриманих переважно з досліджень та/або оглядів I рівня доказовості, які безпосередньо застосовні до цільової сукупності та демонструють загальну однорідність результатів
B	За даними сукупності доказів, отриманих у дослідженнях та/або оглядах II рівня доказовості, які безпосередньо застосовні до цільової сукупності та демонструють загальну однорідність результатів, АБО на підставі результатів, екстрапольованих із досліджень та/або оглядів I чи II рівня доказовості
C	За даними сукупності доказів, отриманих у дослідженнях та/або оглядах II–III рівнів доказовості, які безпосередньо застосовні до цільової сукупності та демонструють загальну однорідність результатів, АБО на підставі результатів, екстрапольованих із досліджень та/або оглядів, оцінених як II чи III
D	За даними доказів III або IV рівня доказовості АБО на підставі результатів, екстрапольованих із досліджень та/або оглядів III або IV рівня доказовості АБО на підставі консенсусу експертів

Адаптовано згідно з Gaebel W. et al. EPA guidance on eMental health interventions in the treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Eur Psychiatry*. 2017. Vol. 41. P. 140–52.

який пізніше підтверджений ще у двох метааналізах (Vogel et al., 2019; Sabe et al., 2020). Проте автори зазначають, що не можуть наразі рекомендувати фізичні вправи для лікування негативних симптомів, але їх можливо розглянути як частину комплексного лікування, спрямованого також на поліпшення фізичного здоров'я пацієнтів із негативними симптомами.

Рекомендація 10

Розглянути застосування фізичних вправ для осіб, що страждають від негативних симптомів, як частину комплексного плану лікування, спрямованого також на поліпшення фізичного здоров'я (клас доказовості С) (Dauwan et al., 2016; Vogel et al., 2019; Sabe et al., 2020).

Доступ до лікування та психосоціальної реабілітації

Пацієнти з негативними симптомами демонструють знижену мотивацію, особливо у соціальній сфері, що може суттєво обмежити їх доступ до лікування. Наявні дані про вплив громади не дають доказів щодо втручань для пацієнтів із негативними симптомами, однак група експертів вважає, що втручання громади корисне для поліпшення доступності психіатричної допомоги для пацієнтів із негативними симптомами.

Рекомендація 11

Медична допомога для пацієнтів із негативними симптомами має стати доступною, зокрема завдяки наполегливому втручання громади (клас доказовості В) (Dieterich et al., 2010). В осіб із негативними симптомами дефіцит мотивації та вираження емоцій можуть обмежити їх можливості щодо працевлаштування та відпочинку, а також забезпечення належних умов життя. Експерти вважають, що необхідно забезпечити таким пацієнтам належний доступ до реабілітаційних заходів, працевлаштування та житла.

Рекомендація 12

Пацієнтам із негативними симптомами слід надати доступ до реабілітаційних заходів, як-от допомога з працевлаштуванням та забезпеченням житлом (клас доказовості В) (Aubry et al., 2016; Suijkerbuijk et al., 2017).

Спеціальні методи лікування залежно від стадії захворювання
Перший епізод психозу

Інтенсивне раннє втручання для пацієнтів із першим епізодом психозу має охоплювати часті контакти зі співробітниками багатопрофільної команди, участь родини та орієнтовані на оздоровлення групові програми.

Рекомендація 13

Пацієнтам із першим епізодом психозу слід надати послуги раннього втручання. Це може сприяти зменшенню ознак негативних симптомів. Щодо типу програми втручання і цільової популяції з первинними й стійкими негативними симптомами рекомендацію неможливо нині сформулювати (клас доказовості В) (Correll et al., 2018). Дотримання рекомендації щодо надання переваги антипсихотикам другого, а не першого покоління для лікування пацієнтів із першим епізодом психозу, на думку членів робочої групи, дає змогу уникати вторинних негативних симптомів через побічну дію лікарських засобів (Hasan et al., 2012).

Підготувала Наталія Купко

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.europsy.net

Таблиця 1. Класифікація доказів		
Рівень доказовості	Кількісні дослідження	Огляди
I — Дослідження, дані яких можуть бути узагальнені	Рандомізовані контрольовані дослідження. Опитування, що охоплюють вибірку великої та репрезентативної групи осіб із загальної сукупності або із широкого кола медзакладів. Вичерпні та зрозумілі аналітичні процедури, які уміщують багатоваріантний аналіз або статистичне моделювання. Результати можуть бути узагальнені для відповідних закладів або груп пацієнтів	Систематичні огляди або метааналізи
II — Концептуальні дослідження	Неконтрольовані сліпі клінічні дослідження. Опитування вибірки обмеженої групи осіб або обмеженої кількості постачальників послуг або персоналу. Можуть обмежуватися однією групою, відомостей про яку мало, або кількома важливими підгрупами. Аналітичні процедури вичерпні та зрозумілі. Результати мають обмежену узагальнюваність	Несистематичні огляди з низьким ступенем упередженості вибору та використанням чітко визначених стратегій пошуку
III — Описові дослідження	Відкриті неконтрольовані клінічні дослідження. Загальноприйнятий опис лікування. Вибірка опитування не є репрезентативною, оскільки обрана з єдиного спеціалізованого середовища або невеликої групи осіб. Переважно фіксують досвід і використовують лише обмежений діапазон аналітичних процедур, як-от описова статистика. Результати мають обмежену узагальнюваність	Несистематичні огляди з високим ступенем упередженості вибору через невизначені або неналежно визначені стратегії пошуку
IV — Дослідження окремих випадків	Дослідження клінічних випадків. Дані опитувань з точки зору поглядів або досвіду кількох осіб в межах одного медзакладу. Можуть давати уявлення про недосліджені моменти. Результати не підлягають узагальненню	Редакторські статті

Адаптовано згідно з Gaebel W. et al. EPA guidance on eMental health interventions in the treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Eur Psychiatry*. 2017. Vol. 41. P. 140–52.

Клініко-психологічні особливості осіб з ознаками соціально-тривожного розладу, який асоціюється з травматичним досвідом

Тривога, що асоціюється із соціальною взаємодією і досягає значущого дискомфорту — може розглядатися як соціальний тривожний розлад (соціальна фобія), як один із найпоширеніших розладів психічного здоров'я поміж молоді (18-35 років). Хронічний та виснажливий тип перебігу корелює із поширеністю впродовж усього життя та показниками стійкості симптоматики (включно із вразливістю до рецидиву): 4-12% та 60% відповідно [1].

Патогенез соціальної фобії часто розглядають через призму негативного досвіду стосунків у дитячому та підлітковому віці: конфлікти в сім'ї (фізичне та емоційне насилля з боку рідних), булінгу чи дискримінації (зневаги) через соціокультурні відмінності тощо [2]. Проте такі чинники не є самобутніми етіологічними. Їхній вплив на формування неефективних когнітивних стратегій оцінки соціальних ситуацій (і себе в них) та уникання коригуючого досвіду — закріплює негативний досвід як травматичний, що чинить вплив на стійкість психопатологічної симптоматики та психосоціальну дезадаптацію. Тому особи з досвідом соціальної фобії здебільшого повідомляють про один епізод або декілька: з елементами соціального приниження, відторгнення та критики — як клінічно значущий травматичний дистрес, попри те, що такі явища та події — зазвичай не вважаються травматичними (не відповідають критерію А відповідно до DSM-5) [3, 4]. Негативний соціальний досвід може супроводжуватися ознаками гіперзбудливості, униканням «травматичних стимулів», змінами когнітивної діяльності, емоційними зрушеннями (ознаки емоційного оніміння) і розладами настрою, а часом — нав'язливими асоціаціями та спогадами, які нагадують симптоми кластера «вторгнення» відповідно критеріїв посттравматичного стресового розладу (ПТСР) за DSM-5 [5].

Дослідження демонструють непряний вплив посттравматичного досвіду на виразність симптомів та соціальні порушення міжособистісного функціонування через соціальне несхвалення у студентів, які зазнали нападів, насильства чи мали досвід ненасильницької травми [6]. Пацієнти із соціально-тривожним розладом, які пережили стресові події соціального генезу — частіше демонструють уникання повторних принижень, що корелює з їх рівнем виразності дистресу і тривалості травматичного досвіду, порівняно з групою інших тривожних розладів [7]. Результати, опубліковані 2020 року, свідчать, що порівняно з особами, які мали основний діагноз одного з поширених тривожних розладів та пережили приниження або неприйняття — особи із соціальним тривожним розладом страждали від клінічно значущих симптомів ПТСР у відповідь на соціальні травми [8]. Особи із соціальною фобією та коморбідними ознаками ПТСР мають унікальну історію травматичного досвіду, порівняно з тими, хто страждає на один із цих розладів і демонструють підвищений ризик щодо суїцидальних спроб та значно нижчий рівень якості життя [9, 10]. Тому в клінічній практиці часом буває важко виокремити об'єктивні характеристики травматичного стресу, подій чи типових переконань, які могли би бути корисними для диференційної діагностики [11, 12].

Огляд літератури вказує, що уникання соціальної взаємодії чи активності за наявності інших є одним із важливих елементів у патогенезі розладів настрою, тривожних розладів та асоціюється із загальним дистресом, пов'язаним із травматичним досвідом [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Небажання переживати асоційовані з психотравмою думки, емоції чи тілесні відчуття, а також спроби змінити або уникнути цих переживань після травматичних подій, більше асоціюється зі ступенем виразності й тяжкості симптомів ПТСР, ніж безпосередній зміст травматичного досвіду, його обставин та виразність іншого емоційного дистресу в момент події [18].

У такий спосіб уникнення схожих до психотравмуючої подій / ситуацій і пов'язаної з ними соціальної взаємодії,

передбачає тривале збереження симптомів ПТСР або частково чи повністю опосередковує посилення психоемоційного дистресу порівняно з тяжкістю інших симптомів [18, 19, 20, 21, 22].

Результати попереднього огляду наукових джерел підтверджують важливість дослідження клініко-психологічних особливостей осіб з ознаками соціального тривожного розладу, який асоціюється з травматичним досвідом.

Метою нашого дослідження стало вивчення зв'язку виразності соціальної тривоги, яка асоціюється із травматичним досвідом та поширеними коморбідними проблемами психічного здоров'я. Зокрема, ми вбачаємо перспективу, що результати цього дослідження можуть бути використані для покращення діагностичного процесу та сприятимуть розширенню розуміння ролі соціального уникання в контексті патогенезу коморбідностей соціального тривожного розладу і використані як цілі та завдання психокорекційної чи психотерапевтичної роботи.

Матеріали та методи дослідження

Процедура та учасники

Поточне дослідження є частиною дослідження зв'язку соціального тривожного розладу з розладами, асоційованими зі стресом — категорії «Розлади, специфічно асоційовані зі стресом»: 6B60-6B65 у МКХ-11 (2019) [23]. Результати дослідження представляють собою збір даних

за період 2018-2020 рр. від осіб, які звернулися за психологічною допомогою щодо поширених проблем психічного здоров'я. Усі учасники надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Первинне діагностичне інтерв'ю з дорослими особами проводили з використанням міжнародного нейропсихіатричного інтерв'ю MINI (MINI; Sheehan et al., 1997) [24].

На підставі цього було сформовано попередню вибірку осіб, які висловлювали скарги на суттєвий психоемоційний дистрес через уникнення соціальної взаємодії й симптоми, характерні для соціального тривожного розладу з тривалістю понад 6 місяців в анамнезі (n = 179). Додатковими критеріями включення були чоловіки та жінки віком від 18 до 35 років, які в анамнезі мали досвід травматичної події, із яким суб'єктивно пов'язують уникнення соціальної взаємодії та супутній цьому дистрес, цей дискомфорт триває понад 6 місяців до моменту звернення, на момент звернення: особи не приймали медикаментозного лікування, їхній стан не був спричинений — супутньою соматичною патологією, вживанням психоактивних речовин, результатом інших психічних порушень (зокрема, шизофренія, біполярний розлад, психоорганічні порушення, інтелектуальне зниження). У зв'язку з початком пандемії COVID-19 та введеними карантинними обмеженнями 2020 року діагностичні інтерв'ю здебільшого проводили онлайн.

Залежно від досвіду травматичної події — всіх досліджуваних з основної вибірки було розподілено на підгрупу А: особи, які були учасниками бойових дій; особи, які перебували у ситуації безпосередньої загрози смерті чи були її свідками — 57 осіб (82,4% респондентів це учасники бойових дій та вимушені переселенці, які мали досвід участі в бойових діях на сході України) та підгрупу В: особи, які зазнали впливу соціальних подій, які визнають як травматичні — 122 учасники (втрата, сімейне насилля без загрози життю, булінг, дискримінація, зокрема через статус внутрішньо переміщеної особи). Контрольна група становила 109 осіб.

На момент огляду учасники контрольної групи не мали ознак, достатніх для верифікації соціальної фобії чи ПТСР, попри обмеження соціальної взаємодії, періодичні скарги на тривогу перед соціальною взаємодією чи під час комунікації. Для досліджуваних обох груп — були характерні скарги на підвищення загальної тривожності, постійне відчуття неможливості розслабитись, підвищена чутливість і гіперзбудливість, періодичні панічні атаки.

Методи та методики оцінювання

Як було зазначено, для первинного скринінгу психічного стану використовували діагностичне інтерв'ю — The MINI: International Neuropsychiatric Interview [24]. Діагностичні алгоритми відповідають критеріям DSM-IV та ICD-10. Цей варіант діагностичного інтерв'ю зарекомендував себе як валідизований та надійний інструментарій, зокрема, модулі щодо діагностики соціального тривожного розладу та ПТСР — продемонстрували високу валідність та прийнятну ретестову надійність. Подвійний переклад та адаптацію україномовного варіанта «Міжнародний нейропсихіатричний опитувальник. Українська версія 5.0.0» було здійснено спільно з Українським інститутом когнітивно-поведінкової терапії (УіКПТ) та Інститутом психічного здоров'я Українського католицького університету (ІПЗ УКУ) 2006 р. Для верифікації ми також опиралися на діагностичні критерії та уточнення, запропоновані у DSM-5 та ICD-10 на підставі незалежної діагностичної оцінки двох фахівців, зокрема з консультацією лікаря-психіатра [5, 25].

У подальшому кожен досліджуваний проходив додаткове патофизиологічне обстеження, яке включало оцінку виразності ознак та симптомів соціальної тривоги, депресії, генералізованої тривожності, рівня дистресу в повсякденній діяльності, схильність до соціального уникнення, панічних атак чи специфічних фобій та вплив

Таблиця 1. Соціодемографічні показники досліджуваних по групах			
		Основна група (n = 179)	Контрольна група (n = 109)
Вік	Роки, M (SD)	31,45 (3,84)	28,94 (1,98)
Стать	Чоловіки, % (n)	22,91 (41)	22,01 (24)
	Жінки, % (n)	77,09 (138)	77,99 (85)
Освіта	Вища, % (n)	76,5 (137)	92,6 (101)
Соціальний статус/ підтримка	Проживають на самоті, % (n)	26,81 (48)	33,02 (36)
	Проживають з рідними, % (n)	73,19 (131)	66,98 (73)

Таблиця 2. Порівняльна таблиця анамнестичних даних щодо поширених проблем психічного здоров'я впродовж життя, % (n)			
	Основна група (n = 179)	Контрольна група (n = 109)	Аналіз (*p < 0,05)
Великий депресивний розлад ¹	41,3 (74)	42,2 (46)	0,839
Генералізований тривожний розлад	18,99 (34)	18,3 (20)	0,498
Змішаний тривожно-депресивний розлад	62,6 (112)	61,2 (67)	0,157
Соціальний тривожний розлад	46,4 (83)	28,44 (31)	0,005*
Панічний розлад з та без агорафобії	17,87 (32)	24,7 (27)	0,035*
Специфічні фобії	3,91 (7)	0,91 (1)	0,134
ПТСР	22,91 (41)	28,77 (26)	0,853
Періоди зловживання ПАР та/чи алкоголем	12,29 (22)	14,68 (16)	0,561
Залежність від ПАР/алкоголю ²	5,02 (9)	5,50 (6)	0,860
Примітки: 1 — включаючи післяпологову депресію; 2 — проходили лікування від алкогольної залежності			

травматичних подій. Згадані аспекти оцінювали відповідно до рекомендацій NICE за комплексом шкал IAPT (National Collaborating Centre for mental health, 2018), які доступні в адаптованому перекладі від УіКПТ та ІПЗ УКУ від 2012 року [26]. Для оцінювання задоволеності життям використовували Q-LES-Q-SF: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Short form [27].

Групові відмінності досліджували з використанням двосторонніх t-тестів для безперервних змінних і тестів хі-квадрат для категоріальних змінних (обсяги досліджуваних вибірок підпорядковуються закону нормального розподілу). Для вивчення асоціації рівня уникнення соціального досвіду з показниками соціальної тривоги (опитувальник SPIN), виразністю симптомів депресії (опитувальник PHQ-9), рівнем загальної тривожності (опитувальник GAD-7) та впливом травматичних подій за шкалою IES-R, виразності дистресу в підтримці загальної та робочої активності (шкала W&SAS) і задоволеності якістю життя (опитувальник Q-LES-Q-SF) була використана лінійна регресія. Ми використовували значення $p \leq 0,05$ для статистичної значущості. Усі аналізи були обчислені за допомогою SPSS для Windows версії 23.0 (SPSS Inc., 2019).

Результати та обговорення

Середній вік досліджуваних загальної вибірки, які залучені до діагностичного інтерв'ю, становив 30,63 +/-3,54 років, переважно жінки – 77,43% (n = 223) (табл. 1).

Порівняльний аналіз за соціально-демографічними показниками не виявив значущих відмінностей ($p < 0,05$) між групами. Більшість досліджуваних обох груп мали в анамнезі звернення та періоди лікування щодо інших поширених проблем психічного здоров'я, частина з них мала кілька діагнозів у різні періоди життя (табл. 2).

Аналіз анамнестичних даних вказує, що особам, які відзначили суттєвий дистрес через уникнення соціальної взаємодії, частіше діагностували соціальну фобію та панічний розлад. Попри суб'єктивно значущий для респондентів основної вибірки психоемоційний дистрес (пов'язаний з уникненням соціальної взаємодії через тривогу негативної оцінки чи збентеження в присутності інших), аналіз даних засвідчив, що показники рівня соціальної тривоги ($M = 28,62$; $SD = 8,39$) відповідають легкому рівню виразності симптомів на межі з помірним (рекомендована градація авторами методики SPIN: 20-29 балів для легкого рівня виразності симптомів). Поруч із цим за додатковими шкалами виявлено ознаки помірно виразної депресивної симптоматики ($M = 17,25$; $SD = 3,16$), рівня загальної тривожності ($M = 11,96$; $SD = 2,67$) та помірний дистрес, пов'язаний з уникненням ситуацій, які асоціюються з панічними станами та специфічними фобіями. Рівень дистресу пов'язаного з інтенсивністю переживання подій як травматичного досвіду становив у середньому 26,50 ($SD = 4,02$), що розглядається як підпороговий показник ПТСР за умов виконання інших критеріїв [28]. Із підгрупи А – 19 осіб попередньо мали встановлений діагноз соціального тривожного розладу щодо якого отримували психіатричну (медикаментозну) допомогу раніше, із підгрупи В кількість осіб, які мали на момент звернення діагноз соціальної фобії, становила – 64. Загальний рівень дистресу та погіршення соціального функціонування в основній групі становив $M = 35,79$; $SD = 3,27$, а задоволеність якістю життя – $M = 26,48$; $SD = 4,58$ (табл. 3).

Виявлено, що особи, які відчувають суттєвий психоемоційний дистрес, пов'язаний із симптомами соціальної фобії, демонструють статистично вищі рівні виразності психопатологічної симптоматики й супутнього порушення психосоціального функціонування порівняно з контрольною групою (усі показники значущі при $p < 0,001$). За результатами лінійної регресії в основній групі виявлено значущу асоціацію рівня суб'єктивного дистресу, пов'язаного з уникненням соціальної взаємодії з виразністю клінічно значущих ознак соціальної фобії ($B = 0,100$; $t = 11,76$; $p < 0,001$), рівнем генералізованої тривожності ($B = 0,87$, $t = 3,258$; $p < 0,001$) та вищим рівнем психоемоційного дистресу в повсякденній діяльності ($B = 0,108$; $t = 3,041$; $p < 0,01$).

Водночас було зазначено, що рівень психоемоційного дистресу в повсякденній діяльності в цій групі мав сильніші кореляційні зв'язки з рівнями виразності соціальної фобії, депресивної симптоматики, переживанням подій минулого як травматичного досвіду та дистресом через уникнення соціальної взаємодії ($r = 0,56-0,72$, $p < 0,001$). Результати лінійної регресії при залежній змінній рівень виразності психоемоційного дистресу та соціальних порушень у повсякденній діяльності додатково підтвердили

Таблиця 3. Тяжкість поточних симптомів і соціальні порушення, mean (SD)				
Шкали		Основна група (n = 179)	Контрольна група (n = 109)	Аналіз (*p < 0,05)
SPIN	M (SD)	28,62 (8,39)	22,59 (11,63)	0,000*
PHQ-9		17,25 (3,16)	15,08 (2,32)	0,000*
GAD-7		11,96 (2,67)	9,79 (3,37)	0,000*
Phobia scale-1		6,16 (1,34)	4,29 (1,77)	0,000*
Phobia scale-2		4,79 (1,34)	3,58 (1,16)	0,000*
Phobia scale-3(3)		3,69 (1,03)	2,48 (0,68)	0,000*
IES-R		26,50 (4,02)	24,27 (3,46)	0,000*
W&SAS		35,79 (3,28)	32,01 (4,71)	0,000*
Q-LES-Q-SF		26,48 (4,59)	30,15 (5,53)	0,000*
Примітки: Phobia scale 1 — суб'єктивна оцінка дистресу, пов'язаного з уникненням соціальної взаємодії; Phobia scale 2 — суб'єктивна оцінка дистресу, пов'язаного з уникненням ситуацій чи місць, які асоціюються з панічними атаками; Phobia scale 3 — суб'єктивна оцінка дистресу, пов'язаного з уникненням об'єктів чи ситуацій, які асоціюються зі специфічними фобіями.				

значущу асоціацію з рівнями депресивної симптоматики ($B = 0,179$; $t = 2,43$; $p < 0,01$), інтенсивністю переживання травматичного досвіду ($B = 0,419$; $t = 7,619$; $p < 0,001$) та дистресом у соціальній взаємодії ($B = 0,407$; $t = 2,558$; $p < 0,01$).

Подальший аналіз проводили для того, щоб порівняти виразність психопатологічної симптоматики та рівня в підгрупах залежно від досвіду й контексту травматичного досвіду осіб, які на момент огляду демонстрували ознаки соціально-тривожного розладу (табл. 4).

До підгрупи А увійшли особи, які були учасниками бойових дій та перебували в ситуації безпосередньої загрози смерті чи були її свідками. У такий спосіб учасники підгрупи А розглядалася в контексті відповідності травматичної події визначенню А для ПТСР відповідно до діагностичних критеріїв DSM-5. Підгрупу В сформували особи, що зазнали впливу соціальних подій, які визначають як травматичні. До відзначеного досвіду ми віднесли досвід втрати, сімейне насилля без загрози життю, булінг, дискримінацію, зокрема через статус внутрішньо переміщеної особи [8].

Серед досліджуваних із підгрупи А було маніфестовано статистично вищі рівні виразності психопатології, тягара від психоемоційного дистресу в повсякденній діяльності та через уникнення соціальної взаємодії та нижчий рівень задоволеності якістю життя (показники значущі на $p < 0,001$ (табл. 4).

Результати множинної (ієрархічної) регресії засвідчують загальний показник виразності психоемоційного дистресу в підтримці повсякденної діяльності для підгрупи А – статистично може бути передбачений через поєднання рівня виразності депресивних ознак та впливу травматичних подій на 56,6% ($p < 0,001$). Як самостійний предиктор, вплив травматичних подій описує 51,7% дисперсії ($p < 0,001$). Водночас загальний рівень виразності клінічних ознак соціальної фобії не увійшов до статистично значущих предикторів. Додатковий аналіз засвідчив, що дистрес через соціальне уникнення у цій підгрупі суттєво асоціюється із впливом травматичних подій ($r = 0,717$; $p < 0,01$) і може розглядатися як самостійний опосередкований чинник. Так, 71% ($p < 0,01$) дисперсії показника зниження задоволеності якістю життя зумовлено поєднанням впливу травматичних подій та дистресом через уникнення соціальної взаємодії. Поруч із цим результати в підгрупі В вказують, що статистично значущим внеском у виразність дистресу у підтримці загальної та робочої активності є поєднання клінічно значущих ознак соціальної фобії з проявами депресивних ознак та впливом травматичних подій – 69,9% ($p < 0,001$).

Дистрес через уникнення соціальної взаємодії суттєво асоціювався з ознаками соціальної фобії та депресивної симптоматики ($r = 0,61-0,82$; $p < 0,001$) і менше з впливом травматичного досвіду ($r = 0,554$; $p < 0,001$). Ознаки соціальної фобії як комплексного розладу пояснюють 37,2% дисперсії ($p < 0,001$).

Водночас внесок депресивної коморбідної симптоматики в підгрупі В виявився вищим порівняно з підгрупою А (28,7 і 3,5% відповідно, $p < 0,001$). Саме поєднанням виразності соціальної фобії, дистресом через уникнення соціальної взаємодії та коморбідними депресивними ознаками зумовлює 70,6% ($p < 0,05$) дисперсії показника задоволеності якістю життям у підгрупі В.

Таблиця 4. Порівняльний аналіз між підгрупами осіб з ознаками соціально-тривожного розладу, mean (SD)				
Шкали		Підгрупа А n = 57 (31,8 %)	Підгрупа n = 122 (68,2 %)	Аналіз (*p < 0,05)
SPIN	M (SD)	32,59 (8,74)	26,76 (7,58)	0,000*
PHQ-9		18,70 (2,89)	16,58 (3,06)	0,000*
GAD-7		12,72 (2,08)	11,61 (2,85)	0,01*
Phobia scale-1		7,03 (0,96)	5,76 (1,30)	0,000*
Phobia scale-2		5,63 (1,04)	4,40 (1,28)	0,000*
Phobia scale-3		4,11 (1,05)	3,51 (0,97)	0,000*
IES-R		30,51 (2,53)	24,63 (3,12)	0,000*
W&SAS		38,04 (2,99)	34,73 (2,89)	0,000*
Q-LES-Q-SF		23,11 (4,06)	28,05 (3,92)	0,000*

Висновки

Життєвий досвід осіб, які пережили травматичні події, часто асоціюється із вразливістю до проблем із психічним здоров'ям та порушенням психологічного благополуччя: міжособистісні проблеми, зменшення підтримки, виснаження ресурсів саморегуляції тощо. Поруч із цим виразний дистрес через соціальну тривогу та характерне уникнення коригуючого досвіду перешкоджають процесу відновлення після психологічних травм, ускладнюють побудову ресурсних соціальних стосунків, зокрема, пов'язаних із безпекою, безумовним прийняттям та якістю життя.

Аналізуючи отримані дані ми дійшли висновку, що існує опосередкований зв'язок між отриманням досвіду та супутньому дистресу в соціальній взаємодії між виразністю клінічних ознак соціальної фобії та патопсихологічних симптомів характерних для депресії та ПТСР. Дистрес через соціальне уникнення в осіб із соціальною фобією, які мали досвід безпосередньої загрози життю, більшою мірою пояснюється коморбідними проявами посттравматичних симптомів та впливом травматичних подій. Ми не можемо стверджувати, що анамнез соціальної фобії (як самостійний предиктор) збільшує вразливість до формування клінічно значущих ознак, що відповідають ПТСР, проте кореляційний зв'язок між цими категоріями виявився статистично значущий ($r = 0,489$; $p < 0,01$). Можна припустити, що вплив безпосереднього травматичного досвіду, що загрожував життю, може спровокувати загострення соціальної фобії та іншої коморбідної патології. Більш високі показники психопатологічної симптоматики в цій підгрупі також можуть бути результатом взаємодії чинників, пов'язаних із труднощами адаптації та соціальної підтримки у післябойовий або посттравматичний період, які виходять за межі поточного дослідження.

На нашу думку, когнітивні та поведінкові стратегії, характерні для клінічної картини соціальної фобії та орієнтовані на уникнення соціальної взаємодії чи іншої активності в присутності інших, могли вплинути на труднощі адаптації, загострюючи дистрес у повсякденній діяльності та знижуючи задоволеність якістю життя.

Водночас особи із соціальною фобією, які зазнали впливу соціальних подій і визначають їх як травматичні – більшою мірою демонстрували поєднання тривожно-депресивної симптоматики, що зумовлює появу дистресу, пов'язаного з уникненням соціальної взаємодії.

Отже, травматичний досвід радше виявився модифікувальним чинником вразливості, ніж самостійним чинником. Проте без попереднього оцінювання травматичного досвіду – ми не можемо оцінити, наскільки особи з цієї підгрупи є більш вразливими до порушень настрою чи порушень адаптації в періоди життєвих криз.

Додатково поміж обмежень нашого дослідження потрібно виділити використання крос-секційного дизайну дослідження, що обмежує інтерпретацію причинно-наслідкових зв'язків між змінними.

Власне, подальші дослідження допоможуть розширити знання щодо ролі «соціального уникнення» у патогенезі коморбідних порушень осіб, які страждають на соціальну фобію та інтегрувати отримані результати у програми комплексної психокорекції коморбідностей неспсихотичного спектра в осіб із соціально-тривожним розладом.

Список літератури знаходиться в редакції

Психосоматична медицина та загальна практика.
2022. Вип. 6, № 3: e0603326.
DOI: 10.26766/pmgrp.v6i3.326

Фармакотерапія епілепсії у дітей та осіб молодого віку

На тлі стрімкого зростання частоти захворюваності на епілепсію серед дітей та осіб молодого віку актуальними є рекомендації щодо особливостей застосування медикаментозного лікування, зокрема використання протиепілептичних препаратів для вказаної вікової категорії пацієнтів. До вашої уваги представлено огляд розділу настанов, підготовлених Шотландською міжуніверситетською мережею з розроблення настанов (SIGN, 2021), присвячений терапії епілепсії у дитячій і юнацькій популяціях.

Епілепсія — найпоширеніший неврологічний розлад у дітей та осіб молодого віку — є гетерогенною групою станів із різними діагностичними критеріями, підходами до лікування та дуже різними результатами, не тільки щодо контролю нападів, але й наслідків для навчання та поведінки (WHO, 2020). Останнім часом кількість протиепілептичних препаратів (ПЕП) стрімко зростає. Проте через брак відповідних фармацевтичних досліджень щодо застосування у дітей таких засобів, які часто використовують поза межами затверджених показань або вікового діапазону, ускладнюється вибір ПЕП. Метою настанов є створення обґрунтованих рекомендацій щодо фармакологічного лікування епілепсії у дітей та осіб молодого віку.

Протиепілептичні препарати

Застосування ПЕП є фармакотерапією першої лінії та основним лікуванням дітей з епілепсією. Мета втручань — позбутися судом або зменшити їх частоту. Це, своєю чергою, сприятиме зниженню показників госпіталізації, зменшенню захворюваності та смертності, поліпшенню умов навчання та значущому підвищенню якості життя. Серед побічних реакцій застосування ПЕП пацієнти молодого віку зазначали нудоту, втомлюваність і головний біль.

До призначення нового ПЕП необхідно обговорити наявні варіанти лікування з пацієнтами та їхніми сім'ями / опікунами й запропонувати письмову й усну інформацію про: вибір препарату; його ефективність; побічні дії; дотримання схеми лікування, зокрема особливості приймання; дозування призначених медикаментозних засобів; лікарські взаємодії. Терміни початку лікування після підтвердження діагнозу залежать від низки чинників, як-от тяжкість епілепсії, наявність епілептичного синдрому, тяжкість судом, вік пацієнта, уподобання його та членів його родини (Mellor, 1988; Verity, 1988). Важливо обговорити доступні варіанти, зважаючи на потенційні побічні дії, імовірну відповідь на лікування, необхідність узгодження та потенційну тривалість терапії. Узгодження призначення ПЕП для дітей може бути значною проблемою, і це важливо визнати, щоб подолати потенційні бар'єри (Modi et al., 2014; Shetty et al., 2016).

Усі ПЕП мають несприятливі ефекти, які найчастіше проявляються поведінковими проблемами та сонливістю. Про побічні реакції повідомляли 31% дітей, які приймали ПЕП

(Anderson et al., 2015). Через брак даних прямих порівняльних досліджень, що пов'язано зі складністю проведення РКД за участю дітей, початковий вибір препарату для лікування різних синдромів епілепсії в цій популяції є непростим. Тож діагностування та лікування, зокрема протиепілептичну терапію, необхідно проводити під керівництвом дитячого невропатолога-консультанта або педіатра, обізнаного на таких втручаннях. Дітям зі складними випадками епілепсії слід надавати лікування в клініках третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги або під постійним наглядом висококваліфікованого фахівця з епілепсії.

Система оцінювання сили рекомендацій та якості доказових даних

Сила рекомендації демонструє впевненість, із якою вона створена, що базується на якості (рівні) доказів. До інших чинників, які експерти брали до уваги під час формування рекомендацій, належать: відповідність втручань вимогам Національної служби охорони здоров'я (NHS) у Шотландії; застосовність доказових даних для цільової популяції; узгодженість сукупності доказів; баланс користі та шкоди варіантів лікування. Зокрема, «сильні» рекомендації щодо запропонованих втручань, які «слід використовувати», матимуть більше користі, аніж шкоди. «Сильні» рекомендації, які «не варто застосовувати», — здебільшого завдаватимуть більше шкоди, аніж користі. До «умовних» рекомендацій, які необхідно «розглянути», належать втручання, що переважно матимуть більше користі, ніж шкоди. У таблиці представлено рівні доказовості та їх обґрунтування.

Фокальна епілепсія

Лікування першої лінії

Національний інститут охорони здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE) виявив докази низької якості щодо того, що терапія карбамазепіном і ламотриджіном є ефективними для зменшення судом у дітей, і рекомендує їх як засоби лікування першої лінії для дітей та осіб молодого віку з уперше виявленими фокальними судорогами (NICE, 2012, 2020). У поєднанні з аналізом даних для дорослих пацієнтів фахівці NICE дійшли висновку, що карбамазепін і ламотриджин мали більше побічних реакцій, ніж інші ПЕП.

Габапентин був менш клінічно дієвим за інші ПЕП. На підставі доказів низької якості, отриманих щодо дітей і дорослих, встановлено, що леветирацетам, окскарбазепін і вальпроат натрію мали подібну ефективність щодо контролю судом; проте, за даними щодо вартості та небажаних явищ, NICE рекомендував їх як засоби лікування другої лінії.

Леветирацетам не рекомендовано застосовувати у дітей віком до 16 років, але він може бути корисним для пацієнток молодого віку, оскільки не пов'язаний із тератогенними ризиками під час вагітності, притаманних вальпроату натрію. У разі застосування вальпроату натрію слід брати до уваги рекомендації Агентства з контролю за лікарськими засобами та виробами медичного призначення Великої Британії (MHRA) щодо його застосування у жінок і дівчат дітородного віку та дотримуватися умов програми запобігання вагітності (рівень доказовості 4) (SIGN, 2020; MHRA, 2020). Можуть бути запропоновані леветирацетам, окскарбазепін або вальпроат натрію, якщо карбамазепін і ламотриджин не підходять пацієнтові або погано переносяться (рівень доказовості 4) (NICE, 2020). За результатами метааналізу даних 11 РКД (n = 1241, віковий діапазон учасників 3-17 років), терапія окскарбазепіном сприяла досягненню частки пацієнтів без нападів (39%), порівнянній із показниками для інших ПЕП (37,7%, відносний ризик [BP] 1,06; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,94-1,20).

Оскарбазепін діяв подібно до фенітоїну (BP 1,01; 95% ДІ 0,79-1,31), леветирацетаму (BP 0,98; 95% ДІ 0,84-1,14), вальпроату натрію (BP 1,27; 95% ДІ 0,92-1,77) та плацебо (BP 4,67; 95% ДІ 0,55-39,47) і був порівнянним за дією щодо зменшення судом з іншими ПЕП. Частота побічних реакцій відповідала показникам для інших ПЕП (BP 1,01; 95% ДІ 0,92-1,11) (рівень доказовості 1++) (Geng and Wang, 2017). У РКД (n = 90, вік пацієнтів до 16 років) порівнювали ефективність зоніаміду в низьких і високих дозах як засобу монотерапії у дітей з епілепсією впродовж 28 тижнів. Контролю нападів упродовж 6 місяців було досягнуто у 63,1% осіб у групі застосування препарату в низьких дозуваннях і в 57,6% тих,

хто використовував високі дози (p = 0,66). Частка пацієнтів, які досягли контролю судом, становила 60,5%. Типи нападів включали локалізовані (ідіопатичні, криптогенні та симптоматичні), ідіопатичні генералізовані та невизначені. Немає відмінностей між дозами щодо відповіді в будь-якій із підгруп за типом епілепсії. Однак при порівнянні різних типів нападів зоніамід у різних дозуваннях виявився ефективнішим у пацієнтів із локалізованою епілепсією (66%), ніж з ідіопатичною генералізованою епілепсією (38,1%) (p = 0,017). Застосування зоніаміду в низьких дозах мало менш шкідливий вплив на когнітивні функції, особливо на розвиток мовлення. Препарат відомий як засіб допоміжної терапії, дані дослідження проілюстрували можливості його використання як засобу монотерапії у дітей, які раніше не отримували ПЕП (рівень доказовості 1+) (Eun et al., 2011).

Лакосамід був ефективним для зниження частоти нападів проти плацебо (n = 340, вік пацієнтів 4-17 років). Частота фокальних нападів після 16 тижнів лікування зменшилася на 51,7% у групі лакосаміду та на 21,7% у групі плацебо. Побічні реакції мали переважно легкий або помірний характер, найчастіше виникали запаморочення та сонливість (рівень доказовості 1++) (Eun et al., 2019).

Рекомендації:

- Карбамазепін або ламотриджин можливо розглядати для лікування дітей та осіб молодого віку з фокальною епілепсією.
- Леветирацетам, окскарбазепін або вальпроат натрію можливо розглядати для лікування дітей та осіб молодого віку з фокальною епілепсією, якщо карбамазепін та ламотриджин не підходять пацієнтам або погано переносяться.
- Вальпроат натрію не слід застосовувати пацієнткам дітородного віку, за винятком, коли бракує відповідної альтернативи; при цьому необхідно дотримуватися програми запобігання вагітності.

Додаткове лікування

Призначення додаткової терапії слід розглянути, якщо випробувано два варіанти терапії першої лінії, але судами все ще погано контролюються або така терапія погано переноситься (рівень доказовості 4). За рекомендаціями NICE (за ефективністю досягнення зниження нападів на 50% порівняно з групою плацебо у дослідженнях за участю дітей, осіб молодого віку та дорослих), карбамазепін, клобазам, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, вальпроат натрію або топірамат можуть бути запропоновані як засоби допоміжного лікування, якщо терапія першої лінії є неефективною або погано переноситься (NICE, 2012, 2020). Загальна якість проведених досліджень була оцінена як низька (рівень доказовості 4).

Відповідно до даних РКД (n = 200) за участю дітей віком 6-17 років із фокальною епілепсією, які приймали один або два ПЕП, додаткове лікування зоніамідом було ефективним і добре переносилося. Показники відповіді становили 50% для зоніаміду проти 31% для плацебо (p = 0,0044) (Guerrini et al., 2013). Загальна частота небажаних явищ була подібною до такої для зоніаміду (55,1%) і плацебо (50,0%), із низькою частотою серйозних небажаних явищ. Частіше повідомляли про побічні реакції при застосуванні зоніаміду, ніж плацебо, зокрема: зниження апетиту, зменшення маси тіла, сонливість, блювання та діарея (рівень доказовості 1++).

У непорівняльному розширеному дослідженні (n = 144) вивчали безпеку, переносимість та ефективність довгострокового додаткового лікування зоніамідом і його вплив на ріст і розвиток у дітей віком 6-18 років із фокальною епілепсією. Додаткову терапію зоніамідом пацієнти переносили добре, вона була ефективною протягом періоду лікування тривалістю не менше року; 56,3% осіб відповіли на лікування, а 11,1% досягли контролю нападів (рівень доказовості 3) (Guerrini et al., 2014).

В іншому РКД (n = 85 у групі лікування, n = 48 у групі плацебо) досліджували ефективність додаткової терапії перампанелом у підлітків (віком 12-17 років) із недостатньо контрольованими фокальними судорогами. Середнє зниження частоти нападів за 19-тижневий період дослідження сягало 58% для перампанелу та 24% для плацебо (p = 0,079). Переважно у пацієнтів частота нападів зменшилася на 50% після курсу перампанелу (59%) порівняно з плацебо (37%, p = 0,0144). Як зазначають дослідники, 80% учасників групи лікування зазнали несприятливих ефектів проти 64% у групі плацебо. Найчастіше йшлося про запаморочення. Агресія (як побічна реакція) зникла у кількох пацієнтів після коригування дози перампанелу (рівень доказовості 1++) (Lagae et al., 2016).

Рекомендації:

• Карбамазепін, клобазам, габапентин, ламотриджин, леветирacetам, окскарбазепін, вальпроат натрію, топірамат або зонізамід (у дітей віком від 6 років) можливо розглядати як допоміжну терапію у дітей та осіб молодого віку з фокальною епілепсією, якщо терапія першої лінії неефективна або не переноситься.

✓ Вальпроат натрію не слід застосовувати пацієнтам дитородного віку, за винятком, коли бракує альтернативи; при цьому необхідно дотримуватися програми запобігання вагітності.

• Перампанел можливо розглядати як засіб допоміжної терапії у підлітків віком від 12 років із фокальною епілепсією.

Шотландська фармацевтична асоціація (SMC), керуючись порадами дитячих невропатологів і педіатрів із досвідом лікування епілепсії, повідомила, що зонізамід схвалено в Шотландії як засіб додаткової терапії осіб молодого віку і дітей віком від 6 років. Перампанел схвалено як засіб допоміжної терапії другої лінії у пацієнтів віком 12 років, які страждають на напади з вторинними генералізованими судомою або без них.

Генералізована епілепсія

Для більшості генералізованих епілепсій доказові дані, які підтверджують рекомендації щодо ПЕП першої лінії, істотно не змінилися з моменту прийняття настанов NICE (2012), оновлених 2020 р. Серед інших варіантів лікування кетогенна дієта та стимуляція блукаючого нерва. У наведених настановах розглянуто доказові дані щодо специфічних синдромів епілепсії, зокрема абсансної епілепсії.

Абсансна епілепсія

NICE рекомендує етосуксимід або вальпроат натрію як засоби лікування першої лінії для дітей та осіб молодого віку з абсансними нападами. Рекомендація базується на даних високоякісного РКД і двох досліджень низької якості за участю дорослих пацієнтів. Ламотриджин був менш дієвим, але мав менше побічних реакцій, тому його призначення можна розглянути, якщо етосуксимід і вальпроат натрію не можуть бути використані, є неефективними або погано переносяться. Якщо після лікування все ще немає результату, необхідно скерувати пацієнта для отримання консультації фахівця з епілепсії у закладі надання високо-спеціалізованої медичної допомоги, щоб розглянути можливість застосування клобазаму, клоназепаму, леветирacetаму, топірамату або зонізаміду. Бракує доказів на користь того, що карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін або вігабатрин ефективні у дітей та осіб молодого віку з абсансними нападами, тому через ризик загострення судом ці препарати не слід пропонувати (рівень доказовості 4) (NICE, 2012, 2020).

За даними невеликого РКД (n = 59, віковий діапазон учасників 4-16 років), монотерапія леветирacetамом мала статистично незначущий ефект порівняно з плацебо щодо кількості пацієнтів, вільних від судом після 14 днів лікування (рівень доказовості 1+) (Fattore et al., 2011).

У відкритому розширеному дослідженні за участю дітей з абсансною епілепсією (n = 208, середній вік 7 років) вивчали результати монотерапії другої лінії після неефективного лікування етосуксимідом, вальпроєвою кислотою або ламотриджином. Відсоток успішно пролікованих на 16-20-му тижнях був подібним для дітей, які отримували етосуксимід (63%) та вальпроат (65%); яких лікували ламотриджином, цей показник був вищим (45%, загальний p = 0,051). За даними паралельного порівняння, підтверджено вищу ефективність лікування етосуксимідом порівняно з ламотриджином (відношення шансів [ВШ] 2,0; 95% ДІ 0,99-4,09) і вальпроатом проти застосування ламотриджину (ВШ 2,27; 95% ДІ 1,12-4,59), ніж вальпроатом порівняно з етосуксимідом (ВШ 1,13; 95% ДІ 0,58-2,18). Через 12 місяців 49% дітей усе ще не досягли успіху в лікуванні, із рівними показниками для дітей у групі етосуксиміду (57%), ламотриджину (36%) та вальпроату (49%; загальний p = 0,062). За результатами паралельного порівняння, отримано вищі показники для етосуксиміду порівняно з ламотриджином (ВШ 2,35; 95% ДІ 1,15-4,81), ніж для вальпроату проти застосування етосуксиміду (ВШ 0,71; 95% ДІ 0,37-1,34) або ламотриджину (ВШ 1,66; 95% ДІ 0,82-3,37). В обох часових точках для кожного з варіантів лікування показники відповіді на монотерапію препаратами другої лінії були подібними до отриманих за лікування засобами першої лінії, незалежно від того, який препарат використовували як засіб терапії першої лінії (рівень доказовості 2-) (Snaap et al., 2017).

У Кокранівському огляді виявлено РКД (n = 446, віковий діапазон від 7 місяців до 12 років 11 місяців), у якому порівнювали ефективність етосуксиміду, ламотриджину та вальпроєвої кислоти у дітей із нещодавно діагностованою

абсансною епілепсією, які раніше не отримували лікування. Через 12 місяців контролю нападів досягли 45% пацієнтів, які приймали етосуксимід, 44% тих, хто отримував вальпроєву кислоту, та 21% осіб, які застосовували ламотриджин (рівень доказовості 1++) (Brigo et al., 2019).

За повідомленнями, частота побічних реакцій була вищою при застосуванні вальпроату натрію, ніж етосуксиміду або ламотриджину (рівень доказовості 1++) (Snaap et al., 2017; Brigo et al., 2017, 2019).

Лікування леветирacetамом пацієнти добре переносили, про серйозні небажані реакції не повідомлялося (рівень доказовості 1+)(Fattore et al., 2011).

Рекомендації:

• Етосуксимід потрібно розглядати як засіб монотерапії першої лінії для лікування педіатричних пацієнтів з абсансною епілепсією. Також слід брати до уваги можливість призначення вальпроату натрію, але він пов'язаний із більшим ризиком розвитку небажаних явищ.

• Застосування ламотриджину можливо розглядати для пацієнтів з епілепсією в дитячому віці, якщо етосуксимід і вальпроат натрію неефективні, не можуть бути використані або погано переносяться.

• Поєднання двох або трьох ПЕП може бути розглянуте, якщо два препарати першої лінії виявилися незрезультативними. У разі, якщо лікування є неефективним, необхідно скерувати пацієнта до фахівця з епілепсії, щоб розглянути можливість використання клобазаму, клоназепаму, леветирacetаму, топірамату або зонізаміду.

✓ Жінкам і дівчатам дитородного віку не слід застосовувати вальпроат натрію, за винятком, коли бракує відповідної альтернативи; при цьому слід дотримуватися програми запобігання вагітності.

Синдром Леннокса—Гасто

Синдром Леннокса—Гасто лишається важкою для лікування епілептичною енцефалопатією з коморбідністю упродовж усього життя, зокрема непостійним контролем нападів, зниженням когнітивної здатності та порушенням поведінки. На підставі клінічних досліджень не визначено найефективнішу схему лікування дітей та осіб молодого віку із цим синдромом.

NICE рекомендує скерувати дітей із підозрою на синдром Леннокса—Гасто до фахівця з епілепсії у педіатричних пацієнтів. Таким хворим слід пропонувати вальпроат натрію як засіб першої лінії лікування (NICE, 2012, 2020). Даних відповідних РКД не виявлено, тому вказана рекомендація ґрунтується на результатах ефективності вальпроату натрію для зменшення судом у дітей з ідіопатичною генералізованою епілепсією. У двох дослідженнях середньої якості виявлено, що ламотриджин як засіб додаткової терапії ефективний для зменшення частоти нападів на > 50% проти плацебо. Інші варіанти терапії — руфінамід і топірамат. Фельбамат можливо пропонувати лише за спеціалізованої допомоги та в разі неефективності інших рекомендованих ПЕП. Нині бракує доказів ефективності застосування карбамазепіну, габапентину, окскарбазепіну, прегабаліну, тіагабіну чи вігабатрину, крім того, може існувати ризик, що їх призначення призведе до загострення судом (рівень доказовості 4) (NICE, 2012, 2020).

За даними аналізу даних 9 РКД (n = 979, віковий діапазон 2-60 років), жоден препарат не був високоефективним для лікування пацієнтів із синдромом Леннокса—Гасто. Ламотриджин, руфінамід, фельбамат і топірамат були корисними як додаткові засоби лікування. Клобазам може бути дієвим за атонічних епілептичних нападів (рівень доказовості 1+)(Hancock and Cross, 2013).

Є певні докази поліпшення контролю нападів за допомогою додаткової терапії клобазамом, отримані завдяки ретроспективному аналізу даних попередніх досліджень (n = 267) (Ng et al., 2015). Низькоякісне РКД (n = 59, віковий діапазон 4-30 років) продемонструвало користь руфінаміду як додаткового засобу лікування (Ohtsuka et al., 2014, 2016). Це підтверджено в непорівняльному дослідженні (n = 54, середній вік пацієнтів 15 років) із подальшим періодом спостереження педіатричних, підліткових і дорослих вікових груп, у якому виявлено ризик розвитку побічних реакцій (рівні доказовості 1-, 2-, 3) (Hancock et al., 2013).

Терапія клобазамом асоціювалася з дозозалежними небажаними явищами, зокрема з агресією, що можуть зникати за тривалого застосування (Paolicchi et al., 2015). Використання руфінаміду часто асоціювалося із сонливістю, зниженням апетиту, тимчасовим загостренням судом, блюванням і закрепами, але здебільшого вони були легкими або помірними. За даними РКД, частота побічних реакцій у разі приймання руфінаміду була подібною до такої для інших ПЕП (Arzimanoglou et al., 2019). Терапія фельбаматом (продаж якого не дозволено у Великій Британії) допомагає контролювати судоми, проте потенційно пов'язана зі значним

ризиком апластичної анемії та печінкової недостатності, тому слід уникати його призначення (рівні доказовості 1-, 1+, 2+) (Kaufman et al., 1997).

Дослідження ефективності та безпеки застосування канабідіолу додатково до схеми лікування традиційними ПЕП за атонічних нападів у пацієнтів із синдромом Леннокса—Гасто (20 мг/кг канабідіолу, n = 76; 10 мг/кг канабідіолу, n = 73; плацебо, n = 76; віковий діапазон 2-55 років, середній вік учасників 15 років) виявило зменшення частоти нападів на 41,9% у групі канабідіолу (20 мг/кг), на 37,2% у групі канабідіолу (10 мг/кг) та на 17,2% у групі плацебо (Devinsky et al., 2018).

Інше РКД (канабідіол у дозі 20 мг/кг як засіб допоміжної терапії у дітей із синдромом Леннокса—Гасто; група канабідіолу n = 86, група плацебо n = 85, вік пацієнтів 2-55 років) підтвердило зниження загальної частоти судом у середньому на 41,2% проти 13,7% у групі плацебо за 14-тижневий період лікування (Thiele et al., 2018). Побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти в групах застосування канабідіолу, були сонливість, зниження апетиту та діарея. Ці події частіше траплялися у групі приймання канабідіолу в дозуванні 20 мг/кг. Найпоширенішим серйозним небажаним ефектом, пов'язаним із застосуванням канабідіолу, було підвищення рівня печінкової амінотрансферази (рівень доказовості 1++) (Devinsky et al., 2018; Thiele et al., 2018). SMC схвалила використання руфінаміду як засобу для додаткової терапії у дітей із синдромом Леннокса—Гасто віком від 4 років. Канабідіол дозволено використовувати у поєднанні з клобазамом як засіб допоміжної терапії судом, пов'язаних із вказаним синдромом, для пацієнтів віком від 2 років. Схему терапії слід адаптувати згідно з індивідуальними вподобаннями та ризиком побічних реакцій. Попередній і поліпшений контроль нападів може зменшити супутню захворюваність за синдрому Леннокса—Гасто, зокрема значне довготривале зниження когнітивних здібностей і поведінкові побічні ефекти, які істотно знижують рівень якості життя пацієнтів та доглядальників.

Рекомендації:

• Вальпроат натрію можна розглядати як засіб першої лінії для зменшення судом у дітей із синдромом Леннокса—Гасто.

• Руфінамід (у дітей віком від 4 років), клобазам (у дітей віком від 2 років), ламотриджин (у дітей віком від 2 років) або топірамат (у дітей віком від 2 років) можна розглядати як засоби додаткової терапії синдрому Леннокса—Гасто.

• Канабідіол можливо розглядати як засіб допоміжної терапії у поєднанні з клобазамом для дітей віком від 2 років із синдромом Леннокса—Гасто.

Інфантильні спазми / синдром Веста

Немовлят з інфантильними спазмами необхідно скерувати до фахівця з епілепсії у дітей (NICE, 2012, 2020). За рекомендаціями NICE, їм слід призначати стероїд або вігабатрин як засіб лікування першої лінії, якщо спазми не зумовлені туберозним склерозом. Співвідношення ризик-користь потрібно ретельно обмірковувати (рекомендація базується на даних невеликих досліджень із різнорідними результатами) (рівень доказовості 4).

Виявлено два систематичні огляди даних щодо інфантильних спазмів (або синдрому Веста) (Hancock et al., 2013; Song et al., 2017). У Кокранівському огляді даних 12 невеликих і 2 масштабніших РКД (n = 681) порівнювали варіанти монотерапії. Методологія досліджень у цьому огляді вважалася ненадежною, оскільки деякі випробування були обмеженими через етичні міркування. Отримані дані підтверджують користь гормональної терапії преднізолоном або адренокортикотропним гормоном (АКТГ або тетракозактид), що сприяла швидшому усуненню спазмів у більшій кількості немовлят, ніж лікування вігабатрином (рівень доказовості 1++) (Hancock et al., 2013).

В іншому систематичному огляді даних 55 досліджень (серед них метааналіз і 9 РКД) порівнювали ефективність застосування 12 різних фармацевтичних засобів, кетогенної дієти та хірургічного лікування (Song et al., 2017). Якість досліджень у цьому огляді не оцінювали (рівень доказовості 2-).

Гормональне лікування (АКТГ / тетракозактид або преднізолон) виявилося кращим за вігабатрин для зменшення частоти спазмів, за винятком викликаних туберозним склерозом. Інші варіанти лікування пацієнтів із дитячими спазмами, зокрема зонізамід, топірамат, леветирacetам, вальпроат натрію, бензодіазепіни (клоназепам або нітразепам), кетогенна дієта та хірургічне втручання, не перевершували за ефективністю гормональну терапію або вігабатрин (Hancock et al., 2013; Song et al., 2017). В одному огляді також повідомлялося, що в разі лікування преднізолоном або вігабатрином рекомендовано застосування саме високих дозувань (рівні доказовості 1++, 1-) (Hancock et al., 2013).

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 20

У багатоцентровому РКД (n = 107) порівнювали ефективність гормонального лікування з терапією вігабатрином за результатами впливу на розвиток дітей і перебіг епілепсії у пацієнтів віком до 14 місяців. Повідомлялося про припинення спазмів у 73% завдяки лише гормональній терапії, причому АКТГ за ефективністю перевершував преднізолон (припинення спазмів у 76 і 70% відповідно, ВШ 1,36; 95% ДІ 0,41-4,53) (Lux et al., 2005). За даними ретроспективного дослідження (n = 57, вік 2-24 місяці), введення АКТГ раз на день сприяло припиненню спазмів у 70% учасників через 14 днів і у 54% через 3 місяці; автори дійшли висновку, що ці результати є порівнянними з такими при дозуванні двічі на день (Hodgeman et al., 2016). Не виявлено жодної різниці за частотою рецидивів при застосуванні АКТГ у вищих і нижчих дозуваннях (рівні доказовості 1+, 3) (Zeng et al., 2011).

Результати РКД (n = 92, віковий діапазон пацієнтів від 2 місяців до 2 років), у якому порівнювали ефективність преднізолону та АКТГ у пацієнтів із синдромом Веста за результатами зниження ступеня тяжкості гіпсаритмії, підтвердили, що обидва методи лікування були ефективними. Середній показник поліпшення був значущо вищим у групі застосування преднізолону за АКТГ (7,95 ± 2,76 і 6,00 ± 2,61 відповідно, p < 0,01). Статистично значущої різниці за показником позбавлення від спазмів через 6 або 12 місяців після лікування преднізолоном або АКТГ не виявлено (рівень доказовості 1+) (Wanigasinghe et al., 2014).

У РКД за участю 63 дітей (віковий діапазон від 3 місяців до 2 років) використання преднізолону у високих дозуваннях уможливило досягнення кращих показників припинення спазмів, ніж у низьких (51,6 проти 25%, p = 0,03). Абсолютне зниження ризику становило 26,6% (95% ДІ 11,5-41,7). Побічні реакції були порівнянними в обох групах (рівень доказовості 1+) (Chellamuthu et al., 2014).

За результатами РКД (n = 377, віковий діапазон 60-240 днів), поєднання гормональної терапії (АКТГ або преднізолон) та вігабатрину є ефективнішим за гормональну терапію, для досягнення припинення спазмів (72 проти 57%; 95% ДІ 5,1-24,9; p = 0,002) (O'Callaghan et al., 2017). Через 18 місяців спостереження не виявлено різниці щодо результатів розвитку дітей між двома методами лікування (рівень доказовості 1+) (O'Callaghan et al., 2018).

Як відомо, через високий профіль побічних реакцій застосування стероїдів потребує ретельного моніторингу (BNF for children, 2020). Повідомлялося про значні небажані ефекти, зокрема імуносупресію, тяжку інфекцію, госпіталізацію, дефекти поля зору та навіть смертність у деяких дослідженнях. Однак через тяжкі наслідки інфантильних спазмів ризик не призначення лікування може перевищувати ризик розвитку побічних реакцій (рівень доказовості 1++) (Hancock et al., 2013).

Рекомендація

Гормональне лікування (АКТГ, тетракозактид або преднізолон) або вігабатрин можна розглядати як засіб першої лінії терапії інфантильних спазмів. Слід уважно моніторувати стан дітей щодо небажаних реакцій такого лікування.

Туберозний склероз

Встановлено РКД, у якому досліджували ефективність ад'ювантної терапії еверолімусом (низька або висока експозиція) у 366 пацієнтів віком 2-65 років із комплексом туберозного склерозу та резистентними до лікування фокальними нападами (French et al., 2016). Середній вік пацієнтів становив 10,1 року, 82% учасників віком до 18 років. Додаткове лікування еверолімусом значно зменшувало частоту нападів у пацієнтів із комплексом туберозного склерозу та фармакорезистентною епілепсією. Наприклад, середнє зниження частоти нападів становило 14,9% (95% ДІ 0,1-21,7%) при застосуванні плацебо проти 29,3% у разі лікування еверолімусом за низької експозиції (95% ДІ 18,8-41,9%) і 39,6% за високої експозиції (95% ДІ 35,0-48,7%) (рівень доказовості 1++).

У ретроспективному аналізі даних цього дослідження окремо розглядали результати 299 педіатричних пацієнтів, розділивши їх на дві вікові групи (до 6 років і від 6 до 18 років) (Curatolo et al., 2018). Додаткова терапія еверолімусом упродовж року сприяла стійкому зменшенню частоти нападів і добре переносилася педіатричними пацієнтами з резистентними до лікування судомами, пов'язаними з комплексом туберозного склерозу. Крім того, молодші учасники отримували більшу користь, ніж старші (рівень доказовості 3).

За терапії еверолімусом, як зазначають дослідники, не виявлено поліпшення когнітивних і нейропсихологічних функцій, зменшення ознак аутизму (рівень доказовості 1++) (Overwater et al., 2016).

Продемонстровано імуносупресивні властивості еверолімусу щодо всієї когорт учасників дослідження. Серед

найпоширеніших небажаних явищ: стоматит, діарея, назофарингіт, лихоманка та інфекція верхніх дихальних шляхів (French et al., 2016). За результатами ретроспективного аналізу даних пацієнтів віком до 18 років, побічні реакції 3 або 4-го ступеня зареєстровано у 45% учасників віком до 6 років (переважно пневмонія) і у 38% старших пацієнтів (здебільшого пневмонія та стоматит). Зокрема, під час фази розширеного дослідження повідомлялося про дві смерті, одну з яких спричинила пневмонія, імовірно пов'язана з лікуванням (рівні доказовості 1++, 3) (Curatolo et al., 2018).

Терапія еверолімусом потребує титрування дозування препарату відповідно до його рівня в крові та ретельного моніторингу можливих побічних реакцій, а тому може виникати потреба у частих відвідуваннях лікарні.

Еверолімус схвалений SMC для використання у Шотландії у дітей віком від 2 років із рефрактерними судомами, пов'язаними з комплексом туберозного склерозу.

Попри те, що в проведених дослідженнях застосування еверолімусу немає даних про рівень якості життя, сприятливий вплив препарату на зменшення частоти нападів може допомогти пацієнтам ефективніше керувати власним станом і в такий спосіб потенційно збільшувати незалежність та участь у шкільному й сімейному житті, а також зменшувати обов'язки доглядальників. Хоча профіль побічних реакцій еверолімусу не є незначним, він видається допустимим у світлі тяжкості стану та пов'язаного з ним ризику смерті.

За даними РКД із недостатньою достовірністю, терапія сиролімусом не дає змоги суттєво зменшити частоту нападів у дітей із комплексом туберозного склерозу та фармакорезистентною епілепсією (рівень доказовості 1-) (Overwater et al., 2016).

Бракує також достатніх доказових даних на користь застосування сиролімусу для лікування рефрактерних судом у дітей із комплексом туберозного склерозу.

Рекомендація

Еверолімус можна розглядати як засіб додаткового лікування дітей віком від 2 років із рефрактерними судомами, пов'язаними з комплексом туберозного склерозу, якщо інші методи терапії виявилися неефективними. Стан дітей, яким призначено еверолімус, слід ретельно моніторувати щодо наявності побічних реакцій.

Інфантильні спазми в поєднанні з туберозним склерозом

NICE рекомендує призначати вігабатрин як засіб лікування першої лінії немовлятам з інфантильними спазмами, спричиненими туберозним склерозом (NICE, 2012, 2020). У разі неефективності вігабатрину слід призначити стероїд (преднізолон або АКТГ), ретельно при цьому зважаючи на співвідношення ризик/користь. Вказана рекомендація базується на даних неналежної якості, згідно з якими застосування вігабатрину ефективніше для купірування дитячих спазмів, ніж стероїдів. У пацієнтів, які застосовували вігабатрин, також вдалося усунути гіпсаритмію (рівень доказовості 4).

За результатами Кокранівського огляду даних щодо лікування дитячих спазмів, у двох невеликих дослідженнях із недостатньою потужністю, приймання вігабатрину було ефективнішим, ніж гідрокортизону, для припинення спазмів (рівень доказовості 1++) (Hancock et al., 2017).

Терапія вігабатрином асоціюється зі значними побічними реакціями і потребує ретельного консультування та моніторингу (рівень доказовості 4)

Рекомендація

Вігабатрин слід розглядати як засіб першої лінії для лікування інфантильних спазмів у дітей із туберозним склерозом. Стан дітей, яким призначають вігабатрин, необхідно ретельно контролювати щодо наявності побічних реакцій.

Синдром Драве

Як засіб терапії першої лінії для пацієнтів із синдромом Драве NICE рекомендує вальпроат натрію або топірамат (немає доказів щодо ефективності для дітей із синдромом Драве, тому рекомендація ґрунтується на даних у дітей з іншими генералізованими судомами) (NICE, 2013, 2020). Зокрема, в одному невеликому дослідженні встановлено, що стирипентол є дієвим допоміжним засобом лікування. Дані цього дослідження також наведено в Кокранівському огляді разом із результатами іншого невеликого РКД (n = 64, віковий діапазон 3-20 років) (Brigo et al., 2017).

В обох дослідженнях стирипентол був додатковим засобом до терапії вальпроатом натрію та клобазамом. У групі застосування стирипентолу проти плацебо значущо вища частка учасників досягла зменшення частоти нападів на 50% або більше (22/33 проти 2/31 учасників; ВР 10,40; 95% ДІ 2,64-40,87). Контролю нападів досягли 12 із 33 учасників групи застосування стирипентолу порівняно з 1 із 31 особи групи плацебо (ВР 7,93; 95% ДІ 1,52-41,21). Оцінку

якості доказів мали від низької до помірної. Тільки в одному з досліджень повідомлялося про побічні реакції у всіх пацієнтів, які отримували стирипентол (21/21 проти 5/20, які застосовували плацебо) (Brigo et al., 2017). Вони були розцінені як тяжкі у 24% учасників у групі стирипентолу; найпоширеніші з них — сонливість, втрата апетиту та зменшення маси тіла (рівні доказовості 4, 1++).

За даними дослідження ефективності додаткової терапії канабідіолом порівняно з прийманням плацебо у дітей віком від 2 до 18 років (n = 120) із синдромом Драве, середня частота судомних нападів зменшилася з 12,4 до 5,9 у разі застосування канабідіолу проти зниження із 14,9 до 14,1 при використанні плацебо (скоригована різниця медіан зміни частоти нападів між групою канабідіолу та групою плацебо —22,8 відсоткового пункту, 95% ДІ від -41,1 до -5,4). Частка учасників, у яких частота судомних нападів зменшилася щонайменше на 50%, становила 43% у разі застосування канабідіолу та 27% при прийманні плацебо (ВШ 2,00; 95% ДІ 0,93-4,30) (Devinsky et al., 2017). В іншому РКД (n = 199; вік пацієнтів від 2 до 18 років) із застосуванням двох різних дозувань канабідіолу в обох дозах препарат перевищував за ефективністю плацебо, досягаючи зменшення частоти нападів принаймні на 50% упродовж 14 тижнів лікування. Канабідіол у дозуваннях 20 і 10 мг/кг/добу був однаково ефективним, хоча у групі застосування нижчої дози фіксували меншу кількість побічних реакцій (у 87,5% осіб для дози 10 мг, у 89,9% — для 20 мг і у 89,2% — для плацебо). Лікування канабідіолом асоціювалося із сонливістю, втомлюваністю, лихоманкою, шлунково-кишковими симптомами, інфекцією та спазмами верхніх дихальних шляхів, підвищенням рівня печінкових ферментів (Devinsky et al., 2017, 2018; Miller et al., 2020). У разі застосування канабідіолу в поєднанні з клобазамом виявили вищий рівень побічних реакцій (рівень доказовості 1++) (Miller et al., 2020).

SMC схвалила застосування канабідіолу як засобу допоміжної терапії судом, пов'язаних із синдромом Драве, у поєднанні з клобазамом для пацієнтів віком від 2 років.

У двох РКД було продемонстровано ефективність фенфлураміну як додаткового засобу до застосування стандартних ПЕП (проти плацебо) для зменшення частоти нападів при лікуванні дітей із синдромом Драве (n = 173 і 115; вік пацієнтів від 2 до 18 років). Лікування фенфлураміном (0,7 мг/кг/добу) впродовж 14 тижнів сприяло зменшенню середньої частоти нападів за місяць на 74,9%, у дозуванні 0,2 мг/кг — на 42,3%; у групі плацебо цей показник становив 19,2% (Lagae et al., 2019). В іншому дослідженні при застосуванні фенфлураміну (0,4 мг/кг/добу) виявили зниження середньої частоти нападів за місяць на 54%, тоді як у групі плацебо — на 5% (Nabbout et al., 2020). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як зниження апетиту, діарею та втомлюваність. Кардіомоніторинг не підтвердив ознак вад серцевих клапанів або легеневої артеріальної гіпертензії (рівень доказовості 1++) (Lagae et al., 2019; Nabbout et al., 2020).

Рекомендації:

- Вальпроат натрію або топірамат можливо розглядати як засоби терапії першої лінії для дітей із синдромом Драве.
- Стирипентол або клобазам можна розглядати як засоби додаткової терапії для дітей віком від 3 років із синдромом Драве, у яких судоми недостатньо контролюються за допомогою вальпроату натрію.
- Канабідіол можна розглядати як засіб допоміжної терапії у поєднанні з клобазамом для дітей віком від 2 років із синдромом Драве.

Стероїди та імунна терапія для лікування резистентної епілепсії

У невеликому спостережному дослідженні (n = 21) продемонстровано ефективність комбінованої схеми застосування кортикостероїдів для лікування рефрактерних судом у дітей. Зокрема, учасники отримували метилпреднізолон внутрішньовенно у високих дозуваннях упродовж 3 днів, а далі — у низьких дозах через день протягом 12 тижнів. Лікування сприяло зменшенню частоти нападів на > 50% у 43% учасників, причому 29% досягли контролю нападів. Проте результат був короткочасним, і згодом виник рецидив нападів у всіх пацієнтів, за винятком одного (рівень доказовості 2-) (Bakker et al., 2015).

Жодних інших вагомих доказових даних на користь застосування імуноглобулінів або кортикостероїдів для лікування дітей із фармакорезистентною епілепсією не виявлено (рівень доказовості 1++) (Mehta et al., 2015).

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.sign.ac.uk



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹

Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴



Швидка дія^{4,5,*}



№1 у Німеччині²



Ефективніший
за бетагістин та
інші препарати⁴



Добре
переноситься^{3,4}



По



1 таб.

3 рази на день¹



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1498 від 20.07.2021. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/03/2021

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec; 4 (35): 3,6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Investig, 2012; 32(6): 387-399

АРЛЕВЕРТ®. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТХ N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу.

Протипоказання. Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1498 від 20.07.2021. Р.П. UA/14331/01/01.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

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

UA-ARL-03-2021_V1_print. Затверджено 20.08.2021.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Еголанза

о л а н з а п і н

ВИБІР ПРАВИЛЬНОГО НАПРЯМКУ



СКЛАД

ТА ФОРМА ВИПУСКУ:

табл. в/плів. оболонкою 5 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 15 мг блістер, № 28



«Ми створюємо своє життя
силою свого вибору»

Річард Бах



Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/11344/01/01-03-04.

