



№ 1 (72), 2025 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37633



9786727235491

Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



Докторка медичних наук,
професорка

Єлизавета Студіна

Пацієнт з артралгіями
в колінних суглобах:
як обрати лікування?

Читайте на сторінці 3



Доктор медичних наук,
професор

Михайло Орос

Деякі периферичні
причини запаморочення:
перебіг, діагностика
й лікування

Читайте на сторінці 12



Доктор медичних наук,
доцент

Сергій Стаднік

Синдром
обструктивного апноє
сну як фактор ризику
когнітивних розладів

Читайте на сторінці 13



Доктор медичних наук,
професор

Олег Левада

Судинна деменція:
сучасні аспекти етіології,
патогенезу, діагностики,
профілактики
та лікування

Читайте на сторінці 16



Доктор медичних наук,
професор

Антон Волосовець

Оптимізація
лікувального підходу
при вертеброгенній
радикулопатії

Читайте на сторінці 25



9 786177 233526

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Нейромідин[®] іпідакрин



OlainFarm

СИЛА ВІДНОВЛЮВАТИ НЕЙРОНИ



Оригінальний іпідакрин*



№ 1 у призначеннях
неврологів**



Сприяє регенерації
пошкоджених нервових
волокон¹⁻³



Знижує інтенсивність
больового синдрому¹⁻³



* Внутрішні дані.
** RxTest, Proxima Research Q1 2024.
1. Дамулін І.В., Живолупов С.А. та співавт. Нейромідин у клінічній практиці: 2-3 вид., перероб. і доп. — М.: ТОВ «Медичне інформаційне агентство», 2016. — 60 с. ISBN 978-5-8948-1942-6. 2. Живолупов С.А., Самарцев І.М. Центральні механізми терапевтичної ефективності нейромідину в лікуванні травматичних уражень периферичної нервової системи. Журнал неврології та психіатрії ім. С.С. Корсакова. 2010; 110 (3): 25-30. 3. Самарцев І.М., Живолупов С.А., Воробйова М.М., Паршин М.С., Нажмудінов Р.З. Оптимізація диференціальної діагностики та терапії вертеброгенної шийної радикулопатії (Дослідження ШЕРПА). Журнал неврології та психіатрії ім. С.С. Корсакова. 2020; 120 (9): 37-46.

Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Нейромідин[®] можна завантажити за цим кодом



NEI25042024UA

Тематичний номер
Виходить 4 рази на рік

Коморбідні когнітивні порушення і синдром тривоги за початкових розладів мозкового кровообігу: можливості та критерії вибору лікування

Хронічний стрес сьогодні є одним із провідних факторів у виникненні та розвитку різноманітних форм патології в сучасному суспільстві. Особливо актуальною ця проблема наразі є для нашої країни, де в умовах повномасштабної війни значна кількість населення відчувають хронічний стрес, що формує потужне підґрунтя для виникнення так званих хвороб цивілізації. До них належать, зокрема, цереброваскулярна і психосоматична патологія, а також неврози, тобто основні захворювання у практиці як невролога, так і сімейного лікаря. Поєднує ці форми патологій первинність ураження центральної нервової системи (ЦНС) на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку – від молекулярного до системного, із подальшим розвитком дизрегуляції внутрішніх органів, центрального та периферичного кровообігу. Тому «хвороби цивілізації» також належать до категорії дизрегуляторної патології.

Важливо підкреслити, що стрес впливає як на нейромедіаторний баланс загалом (тобто механізми центральної регуляції), так і на нейрометаболичні процеси на рівні окремих нейронів, а також включає порушення мозкового кровотоку, трофічних та пластичних процесів у ЦНС. Тому корекція патологічної дії стресу на організм передбачає вплив на різні синдроми із боку ЦНС (психоемоційні, когнітивні розлади, порушення мозкового кровообігу) і периферичних органів (психосоматичну патологію).

Особливу увагу в цьому плані привертають початкові порушення мозкового кровообігу (ППМК), у розвитку яких провідну роль відіграють, окрім хронічного стресу, артеріальна гіпертензія та церебральний атеросклероз, створюючи підґрунтя для клінічної маніфестації зазначених порушень. За первинних проявів ППМК переважають загальні, неспецифічні симптоми, що маскують клінічну картину під стресові реакції, переважно, неврози, як-то:

- головний біль;
- запаморочення;
- шум у вухах;
- зниження фізичної та розумової працездатності;
- когнітивні порушення (ослаблення пам'яті, уваги, концентрації тощо);
- психоемоційна лабільність (насамперед тривожність).

При ігноруванні згаданих проявів і прогресуванні захворювання з'являються рухові розлади, різке погіршення пам'яті, виникають мінущі церебральні судинні кризи, тобто симптоми, що суттєво обмежують працездатність та соціальну адаптацію. Надалі можливий розвиток гострого інсульту або виразних явищ хронічної ішемії мозку аж до судинної деменції, екстрапірамідного синдрому й різних грубих вогнищевих уражень, що призводять до інвалідизації хворих [7, 10].

У цьому контексті стає зрозумілою особлива увага дослідників та клініцистів до питань патогенезу і, відповідно, патогенетично обґрунтованої терапії ППМК та пов'язаних із ними клінічних порушень. Із цією метою, насамперед, використовують відповідну соматичну фармакотерапію кардіологічного або кардіоневрологічного профілю – антигіпертензивні та антиатеросклеротичні засоби, вазотропні препарати, антикоагулянти тощо.

Водночас нерідко лишається поза увагою лікарів-неврологів або недооцінюється роль порушень функцій ЦНС. Вони не тільки є майже невід'ємною

частиною клінічної картини у таких хворих, але й суттєво впливають на їхнє соціальне функціонування і якість життя, а також значною мірою слугують предикторами подальшого погіршення перебігу цереброваскулярної патології та зниження ефективності лікування при ігноруванні зазначених порушень. Мова йде про синдроми тривоги та когнітивних розладів, які потребують окремої специфічної терапії не тільки за ППМК, але й за усіх форм ангіоневрологічного захворювання.

Тривожність є одним із найчастіших, а іноді й найяскравіших проявів клінічної картини у неврологічній і загальномедичній практиці загалом. Поширеність тривожних розладів у популяції досягає 15-25%, а у пацієнтів неврологічних і терапевтичних амбулаторій та стаціонарів – 30-40% [5, 18]. Коморбідність неврологічного чи соматичного захворювання та тривожного розладу на даний час розглядається як предиктор несприятливого клінічного перебігу і прогнозу, зокрема всіх форм ангіоневрологічної патології, зниження ефективності соматичної фармакотерапії та якості життя пацієнтів [7, 26].

Патогенетичною суттю тривоги (як, до речі, й впливу гострого і хронічного стресу на ЦНС загалом) є формування нейромедіаторного дисбалансу, який характеризується послабленням активності провідного гальмівного нейромедіатора – гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і, відповідно, активацією збуджувальних нейромедіаторів: глутамату, катехоламінів та деяких нейропептидів [21, 25]. Разом із тим, ключовим первинним фактором розвитку синдрому тривоги є саме послаблення ГАМК-ергічної нейромедіації.

Важливо підкреслити, що порушення ГАМК-ергічної медіації можуть виявлятися на рівні як ослаблення біосинтезу ГАМК, так і викиду медіатора в синаптичну щілину, але основного значення набувають зрушення на рецепторному постсинаптичному рівні. Саме тому головною мішенню фармакологічного впливу переважної більшості сучасних протитривожних засобів є ГАМК_A-рецептори, зокрема різні ділянки зв'язування у цьому великому структурно-функціональному комплексі.

У клінічному плані проявами тривоги є [9, 21]:

1. Психічні й поведінкові симптоми: постійне відчуття неспокою, напруги, агресивності, страху.

2. Соматичні симптоми: порушення з боку тієї чи іншої функціональної

системи організму, які нерідко маскують або поєднуються із конкретною формою ангіоневрологічної патології.

Щодо безпосередньо ППМК, то тривога може не тільки передувати, наприклад, гіпертонічному кризу із подальшими порушеннями мозкового кровотоку, але й бути тригером тяжкого клінічного перебігу цереброваскулярних порушень із підвищеним ризиком розвитку церебральної судинної катастрофи [24].

Ще одним дуже важливим коморбідним клінічним синдромом у пацієнтів із ППМК є когнітивна дисфункція. Когнітивні розлади різного ступеня виразності, коморбідні з синдромом тривоги, спостерігаються у 40-50% випадків в ангіоневрологічній практиці [29]. В основі даного явища лежить зниження активності, насамперед, холінергічних реакцій у мозку в усіх ланках синаптичної регуляції – біосинтезу ацетилхоліну, його вивільнення у синаптичну щілину і зв'язування зі специфічними М- та Н-холінорецепторами [22].

Останнім часом зростає значення зниження активності ГАМК- і дофамінергічних систем, що визначає необхідність впливу на ці системи при лікуванні когнітивних порушень [25]. Нейромедіаторний дисбаланс, який виникає в даному випадку, найбільш виражений у корі та гіпокампі – провідних регіонах забезпечення когнітивної сфери. До цього слід додати комплекс нейрональних та нейрометаболических змін, що включає порушення функції нейрональних мембран, процесів енергозабезпечення клітин і тканинного дихання, біосинтетичних і нейротрофічних процесів [2]. Окрім того, за когнітивних розладів судинної природи ключову роль у їх патогенезі починають відігравати порушення мікроциркуляції в мозку, реологічних властивостей крові та ендотеліальна дисфункція. Також важливе значення за даних розладів мають патологічні зміни нейротрофічних і нейропластичних процесів.

Когнітивні порушення при ППМК клінічно проявляються здебільшого у вигляді зниження оперативної пам'яті, концентрації, здатності до засвоєння нової інформації, дуже часто – в поєднанні з астеничними проявами різного ступеня виразності. Це суттєво впливає на соціальні можливості хворого та його психоемоційний баланс і, відповідно, може бути важливою причиною виникнення або погіршення перебігу синдрому тривоги [7, 22]. «Портрет» пацієнта із коморбідними тривожно-когнітивними розладами та астеничним синдромом часто доповнюється наявністю психогенних



С.Г. Бурчинський

больових синдромів із симптоматикою соматоформної дисфункції, але може спостерігатися і без неї.

У результаті, вибір обґрунтованої та патогенетично спрямованої фармакотерапії в осіб із ППМК, за наявності описаного вище комплексного тривожно-когнітивного астеничного синдрому, може становити неабиякі складнощі. Найважливішою проблемою на цьому шляху є поліпрагмазія, що визначається необхідністю одномоментного впливу на дуже різні у патогенетичному плані порушення із боку ЦНС. Як наслідок, часті випадки одночасного призначення одному хворому до 5-10 і більше препаратів різних груп із відмінним механізмом дії (ноотропи + вазотропи + анксиолітики + психостимулятори + антигіпертензивні та/або антиатеросклеротичні засоби + антикоагулянти тощо) асоційовані з низкою негативних моментів, як-то:

1. «Перехреснення» шляхів біотрансформації різних препаратів в організмі, що призводить до значного посилення або ослаблення їх дії та, як наслідок, до зростання кількості побічних ефектів і неконтрольованості клінічної відповіді.

2. Ймовірність потенціювання відомих несприятливих явищ окремих ліків та, в результаті, посилення їх токсичної дії, насамперед, на шлунково-кишковий тракт, печінку, нирки та головний мозок.

3. Можливість виникнення нових несподіваних побічних ефектів, що у низці випадків істотно ускладнюють перебіг основного захворювання.

4. Складність для лікаря підбору адекватного дозового режиму для кожного препарату, а для пацієнта – його дотримання, що зумовлює погіршення комплаєнсу або навіть відмову від терапії.

5. Значне подорожчання процесу лікування, особливо якщо воно тривале, найчастіше у неврологічній практиці.

Таким чином, традиційний підхід до терапії всіх форм «хвороб цивілізації», зокрема в ангіоневрології, передбачає призначення великої кількості лікарських засобів із різних фармакологічних груп, що неминуче призводить до суттєвих ризиків при їх застосуванні. Тому постає логічне запитання: а чи можливе в даній ситуації приймання одного препарату, що має комплексний, мультимодальний

фармакологічний ефект і відповідну широту терапевтичної дії? Виявляється, це цілком реально. Йдеться про лікарський засіб фенібут (**Ноофен®**).

Фенібут — один із провідних ГАМК-ергічних препаратів (гідрохлорид бета-феніл-гама-аміномасляної кислоти), що є певною мірою унікальним як за своїми фармакологічними властивостями, так і за можливостями застосування у клінічній практиці. По суті, він не має аналогів ані серед похідних ГАМК, ані нейротропних ліків загалом. Разом із тим, фенібут є досить популярним, особливо серед лікарів загальної практики. Вельми односторонній погляд на фенібут лише як на анксиолітик «денного» типу дії; з цією метою він і був спочатку впроваджений у медичну практику. Однак із того часу було накопичено значний фактичний матеріал, що принципово змінив усталену думку про цей препарат і наочно підтвердив характерний лише для нього спектр клініко-фармакологічних ефектів. Тому комплексний аналіз механізмів дії та можливостей і перспектив клінічного застосування фенібуту сьогодні є досить актуальним.

Насамперед доцільно зупинитися на ноотропних аспектах дії фенібуту, оскільки формально він належить до класу ноотропів. Саме на прикладі впливу на когнітивну дисфункцію максимально розкривається своєрідність клініко-фармакологічних властивостей препарату, що поєднує клітинні (нейрональні) й системні (нейромедіаторні) ефекти. Серед найважливіших у клінічному плані переваг клініко-фармакологічної дії, які є основою характеристик фенібуту як ноотропу [4]:

- поліпшення коротко- та довгострокової пам'яті;
- прискорення процесів навчання;
- підвищення стійкості головного мозку до різних несприятливих факторів (як-то перевтома, екзотоксикози тощо);
- покращення контрольної функції кори щодо інших мозкових структур.

В основі зазначених ефектів лежить регулюючий вплив фенібуту на біоенергетичний метаболізм нейронів. Як наслідок, під його впливом підвищується рівень «адаптаційного резерву» ЦНС, що особливо яскраво проявляється за тривалого хронічного стресу і виснаження енергетичного потенціалу нейронів мозку. Фенібут нормалізує співвідношення аеробних та анаеробних процесів, що проявляється у зниженні коефіцієнту лактат/піруват, а також підвищенні рівня глюкози в мозку та макроергічних фосфатів (АТФ, АДФ) у різних структурах ЦНС [20]. Загалом фенібут має виразну психоенергізуючу дію, що сприятливо відрізняє його від бензодіазепінів.

Окрім того, в міру накопичення досвіду як експериментальних, так і клінічних досліджень, все більшу увагу привертала до себе антиастенічна дія фенібуту як одна із найбільш характерних рис його фармакодинаміки. Якщо анксиолітичний ефект при застосуванні фенібуту в осіб без астенії був досить м'яким і не дуже стійким, то за станів, що супроводжувалися виразним астеничним синдромом, зокрема неврозів, цереброваскулярних, психосоматичних захворювань (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, вегетативна дисфункція), він був дуже виразним, порівнянним за своєю потужністю із бензодіазепінами [6, 12].

Нарешті, цілком винятковою властивістю для ноотропного й анксиолітичного препарату є анальгетичний ефект Ноофену [15]. Особливо, якщо згадати

про частоту і виразність психогенних больових синдромів за стрес-індукованих соматоформних розладів. Очевидно, цей ефект реалізується через вплив на нейромедіаторні процеси, задіяні у проведенні больових імпульсів, як-то активація ГАМК- та опіатергічних систем у ЦНС, збільшення утворення енкефалінів, зниження активності структур таламуса – своєрідного підкіркового «колектора» відчуття болю (спіноталамічні провідникові шляхи).

Які ж системні нейромедіаторні механізми лежать в основі такого комплексного, мультимодального ефекту фенібуту? Насамперед це вже згаданий вище вплив на провідну гальмівну нейромедіаторну систему мозку – ГАМК [8, 12, 16]. Оскільки фенібут, як видно з його хімічної назви, є похідним ГАМК, то цілком логічною є його дія саме на ГАМК-ергічні процеси у ЦНС. При аналізі механізмів реалізації фармакологічних ефектів (передусім анксиолітичного) відзначається специфічна активуюча дія фенібуту на зовсім інший (на відміну від бензодіазепінів та переважної більшості інших анксиолітиків, що діють через ГАМК_A-бензодіазепіновий рецепторний комплекс), тип ГАМК-рецепторів – ГАМК_B-рецептори. Саме цим можна пояснити як інший спектр фармакологічної дії фенібуту порівняно із бензодіазепінами, так і високий рівень безпеки. Адже всі побічні явища традиційних ГАМК-ергічних засобів опосередковані через гіперактивацію саме ГАМК_A-рецепторів, а ГАМК_B-рецептор якраз задіяний у реалізації фізіологічних – регуляторних – ефектів ГАМК. Оскільки ГАМК-система мозку бере участь у регуляції всіх найважливіших функцій організму та тісно пов'язана анатомічно та функціонально з іншими нейромедіаторами, то значна частина ефектів фенібуту може бути опосередкована через цю взаємодію. Крім вже описаних механізмів анальгетичного впливу фенібуту, слід розглянути також активуючу взаємодію ГАМК – дофамін у стріатумі. Саме цим можна пояснити широту когнітивних ефектів фенібуту, що залучають до своєї реалізації механізми, не властиві переважній більшості інших ноотропних засобів [4, 8].

Унікальні і своєрідне поєднання анкісолітичної та психоенергізуючої дії фенібуту (особливо чітко виявляється в астенизованих осіб, а також у літньому та старечому віці) також може пояснюватися тим, що він є не лише похідним ГАМК, але й, із хімічної точки зору, таким же похідним β -фенілетіламіну як одного із найактивніших моноамінів мозку – стимулятора підкіркових і кіркових центрів ЦНС [8, 12]. У підсумку реалізується можливість комплексного впливу даного препарату як на активуючі, так і на гальмівні процеси у мозку, його «нормалізуючий» вплив на баланс згаданих процесів. Тож фенібут можна охарактеризувати як своєрідний «центральный адаптоген» за умов негативного впливу хронічного стресу на організм. Разом із тим, препарат не виявляє прямого психостимулюючого ефекту і пов'язаних із цим тривожності, невмотивованого збудження та безсоння, що часто супроводжує, наприклад, приймання пірацетаму [1]. У цьому полягає перевага фенібуту перед «класичними» ноотропними засобами.

Таким чином, своєрідність та мультимодальність механізмів дії фенібуту дозволяє обґрунтувати його вибір як препарату першої лінії у лікуванні різних форм патології, зокрема в ангіоневрології у пацієнтів із ППМК

та поліморбідними проявами астенії, тривоги й когнітивної дисфункції.

У клінічній практиці в осіб із проявами судинної мозкової недостатності (особливо на тлі системної артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу) фенібут ефективно впливає на частоту та виразність симптомів ажитації, тривоги (як психічної, так і соматичної), страху, психомоторного збудження, покращує пам'ять, сон і працездатність [17]. Препарат також є дієвим засобом лікування запаморочення та головного болю судинного генезу, тобто загальнономозкових симптомів, що часто передують проявам ППМК. Його ефективність у цих випадках насамперед зумовлена вегетостабілізуючою та, зокрема, гіпотензивною дією (за рахунок нормалізації балансу катехоламінів/ГАМК), а також його антигіпоксичними властивостями та поліпшенням енергетичного метаболізму в нейронах і судинній стінці [11, 13, 14].

Особливо важливо підкреслити безпеку застосування фенібуту (Ноофену). Внаслідок своєї схожості з природними метаболітами організму він не є ксенобіотиком. До того ж завдяки подібності до природних метаболітів організму препарат не має клінічно значущих побічних ефектів за винятком випадків індивідуальної непереносимості та нечастих проявів нудоти, головного болю і сонливості, що дозволяє широко застосовувати його у клінічній практиці. Окремі випадки розвитку звикання та залежності від фенібуту описані лише у пацієнтів, що паралельно зловживають надмірними дозами інших психоактивних речовин або алкоголю, а також при багаторазовому (у десятки й навіть сотні разів) і тривалому перевищенні рекомендованих

терапевтичних доз [23, 27]. Окрім того, Ноофен[®], на відміну від інших ноотропів (пірацетаму, аміналону), проявляє ноотропну дію вже на першому тижні лікування, а при застосуванні «класичних» ноотропів аналогічний ефект починає проявлятися через 2-3 тижні приймання.

Додатковою перевагою Ноофену є простота і зручність застосування: по 1-2 таблетки у дозі 0, 25 г тричі на добу протягом 4-6 тижнів із можливістю повторного курсу 2-3 рази на рік.

Отже, можна виділити такі фактори, які характеризують переваги Ноофену:

1. Унікальність комплексної дії, яка не має прямих аналогів серед інших лікарських засобів.
2. Широка терапевтичного застосування.
3. Швидкість та стійкість проявів клінічних ефектів;
4. Високі показники безпеки.

Насамкінець слід зазначити, що проблема спрямованої ефективної та безпечної фармакотерапії стрес-залежної патології сьогодні в нашій країні є однією із найбільш значущих у медичному та соціальному плані. Застосування фенібуту (Ноофену) дозволяє значною мірою оптимізувати лікування та профілактику провідних форм захворювань у суспільстві, до яких, безсумнівно, належить цереброваскулярна. Саме вплив на максимально ранні її прояви у формі ППМК дозволяє ефективно поєднати стратегії фармакотерапії та фармакопрофілактики — запобігання розвитку гострих церебральних катастроф, енцефалопатій та інших тяжких форм порушень мозкового кровообігу.

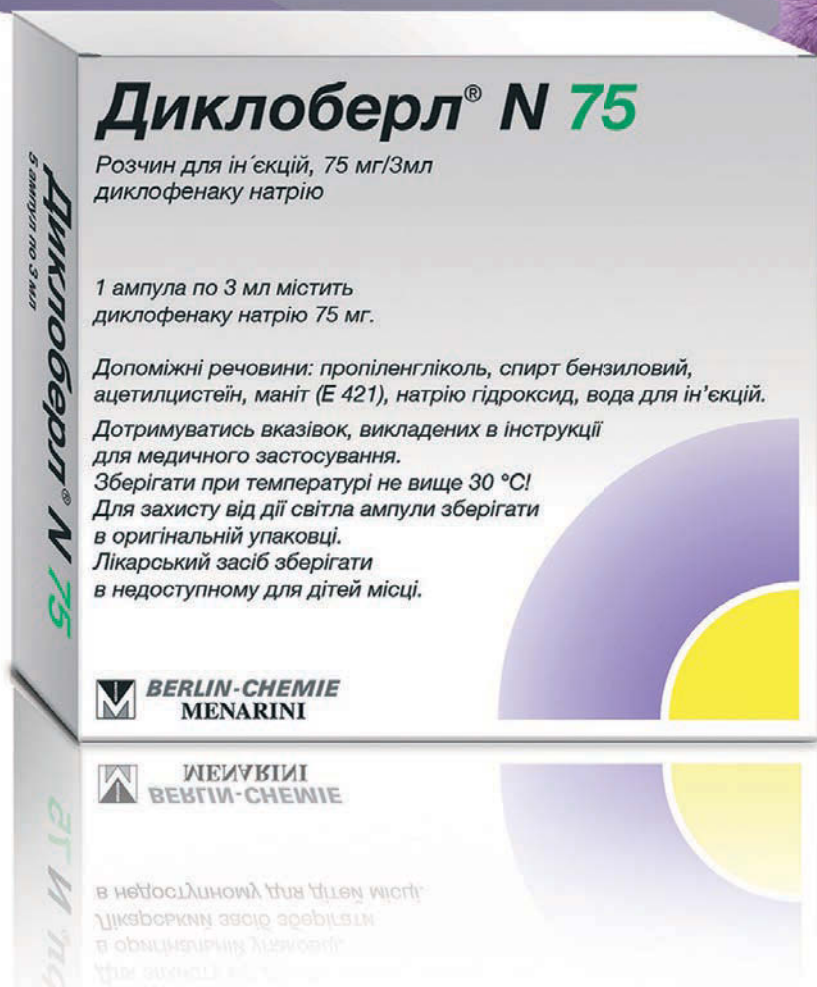


Диклоберл®

diclofenac sodium®

ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ

ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ¹



АМПУЛИ СИСТЕМИ ОРС (ONE-POINT

✓ CUT) — НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ ПОТРІБНЕ!²

В СЕРЕДНЬОМУ МАКСИМАЛЬНА

✓ КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ²*

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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл N75.

Склад: Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію). Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Показання. Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колики; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).

Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. Дорослі. Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. Діти. Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, звін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаминаз у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №657 від 07.04.2023). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського

засобу, а саме повний перелік побічних ефектів, особливостей застосування, спосіб застосування та дози.

Виробник. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП №UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research". 2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020).

* Фармакологічні властивості. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції UA-DIC-02-2024-V1-Print. Затверджено 07/02/2024



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Пацієнт з артралгіями в колінних суглобах: як обрати лікування?

За матеріалами навчального циклу «Академія сімейного лікаря» (11-12 березня 2025 року)

Біль у колінному суглобі є поширеною проблемою, яка значно впливає на якість життя пацієнтів різного віку. Цей симптом може бути ознакою різних захворювань, зокрема травматичних пошкоджень і дегенеративних змін, таких як остеоартрит (ОА). Під час майстер-класу «Шляхи впровадження наукових досліджень у стандарти діагностики та лікування в клінічну практику» керівниця навчального центру «Інститут ревматології» (м. Київ), д.мед.н., професорка Єлизавета Давидівна Єгудіна розповіла про особливості диференційної діагностики та підходів до лікування пацієнтів із болем у колінних суглобах.



Є.Д. Єгудіна

Труднощі диференційної діагностики

Біль у колінних суглобах — це найчастіша скарга, з якою пацієнти звертаються до ревматолога та сімейного лікаря. Причиною його появи можуть бути різні захворювання та стани.

На прикладі клінічного випадку Єлизавета Давидівна розглянула труднощі диференційної діагностики при веденні пацієнтки з ОА, однією зі скарг якої був біль у колінному суглобі.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 58 років, звернулася до лікаря зі скаргами на біль у поперековому відділі хребта з іррадіацією в нижні кінцівки, важкість при ходьбі, неможливість тримати щось у руках, біль у спині під час навантаження (у стані спокою та положенні лежачи не турбує), тобто наявний механічний характер болю. Відзначає біль у правому колінному суглобі, накульгування, загострення болю після різкого руху. Хворіє на псоріаз. Гострофазові показники (швидкість осідання еритроцитів та С-реактивний білок) у нормі.

На комп'ютерній томографії (КТ) поперекового відділу хребта та крижово-клубових з'єднань наявні ознаки дегенеративно-дистрофічних змін хребта у вигляді деформувального спонділолізу, поширеного остеохондрозу із протрузією міжхребцевих дисків L1-L2, L4-L5, L5-S1, ускладненого відносним стенозом хребтового каналу на рівні L5-S1. Відзначено кили Шморля замикальних пластинок тіл хребців, люмбалізацію S1 хребця, артрозні зміни дуговідросткових та реберно-хребтових зчленувань, сакроіліїт у вигляді звуження суглобових щілин, остео-склерозу й незначного ерозивного.

Спікерка зауважила, що якщо хворий на псоріаз має біль у спині та суглобах, слід розглянути ймовірність наявності в нього псоріатичного артриту (ПсА). Проте у даної пацієнтки гострофазові показники у нормі, що не виключає можливості ПсА, але дає привід сумніватися в такому діагнозі.

КТ дозволяє виявити тільки структурні пошкодження (ерозії, анкілози, утворення нової кістки). Тобто на КТ, на відміну від магнітно-резонансної томографії (МРТ), не можна побачити набряк кісткового мозку, капсуліт, ентезит, жирову метаплазію, що критично для постановки діагнозу псоріатичного спонділоартриту (СпА). Але пацієнт з артрозом крижово-клубових суглобів також матиме звуження суглобових щілин і невеликі анкілози та ерозії на тлі артрозу. Тобто виключно за результатами КТ поставити діагноз сакроіліїту, характерний для ПсА, неможливо.

МРТ-критерії для визначення активних і структурних уражень у крижово-клубових суглобах (ККС) для діагностики СпА включають такі, як: активне запалення — набряк кісткового мозку у вигляді ≥ 3 послідовних зрізів або ≥ 4 квадрантів ККС; структурне ураження — ерозія у вигляді ≥ 2 послідовних зрізів або ≥ 3 квадрантів ККС; жирові метаплазії у вигляді ≥ 3 послідовних зрізів або ≥ 5 квадрантів ККС (Maksymowich et al., 2021).

Таким чином, визначені МРТ-зміни, типові для аксіального СпА, формують «Правило 3, 4, 5»:

- ерозія ≥ 3 квадранти ККС;
- набряк кісткового мозку ≥ 4 квадранти ККС;
- жирові метаплазії ≥ 5 квадрантів ККС.

Проте не кожен набряк кісткового мозку, або ерозія, або жирові метаплазії на МРТ означає, що пацієнт має сакроіліїт, притаманний СпА.

У пацієнтки, клінічний випадок якої розглядається, було проведено ультразвукове (УЗД) дослідження колінних суглобів, під час якого виявлено ознаки артрозу правого колінного суглоба (суглобова щілина за OMERACT — 2В ст., остеофіти — 3 ст.), розриву кістки Бейкера правого колінного суглоба та за рахунок цього — випіт у правому колінному суглобі.

Через розрив кістки Бейкера правого колінного суглоба у хворої розвинувся виразний біль після різкого руху. Наявність остеоартрозу сприяє виникненню кістки Бейкера, і на УЗД можна побачити ознаки запалення.

Результат аналізу на антиген HLA-B27 у пацієнтки — негативний. Але навіть у разі позитивного результату діагноз ПсА є недоцільним, адже вона має механічний біль у спині та біль у коліні, зумовлений остеоартрозом. Тож у хворої слід запідозрити ОА, а не ПсА.

Є.Д. Єгудіна наголосила, що не у кожного пацієнта із псоріазом розвивається ПсА. Так, A. Qureshi et al. (2005) виявили, що лише у 41% осіб із псоріазом виникає ПсА, при цьому в них ще можуть бути ОА, фіброміалгія і навіть подагра. Крім того, частота ОА різної локалізації у пацієнтів із псоріазом вища порівняно із загальною популяцією (Charlton et al., 2021).

ОА є проблемою усього суглоба, тобто наявне не лише ураження хряща чи кісткових структур (остеофітів), але також можуть бути синовіт і випіт (Sharma, 2021). Запалення — головний механізм розвитку ОА. Порушення біомеханіки, нестабільність, пошкодження спричиняють активацію прозапальних цитокінів і, врешті, виникнення запалення (Robinson et al., 2016).

Основні симптоми ОА — це механічний характер болю, тобто біль під час рухів, крепітація, чутливість і біль при пальпації, зменшення об'єму рухів, стартова скутість, припухлість суглобів, функціональні обмеження. ОА характеризується прогресуванням симптомів: від епізодичного суглобового болю тільки під час активності до постійного у стані спокою. Функціональні обмеження спочатку відзначаються тільки під час фізичної активності, а згодом — при повсякденній діяльності. Зокрема, має місце розвиток різних деформацій (як-то варусна, вальгусна), поява вузликів Бушара тощо.

Лікування ОА

Лікування ОА базується на американських (OARSI, ACR) та європейських настановах (ESCEO, EULAR) щодо ведення пацієнтів з ОА. В усіх документах зазначено, що хворі мають пройти нефармакологічну терапію, яка полягає у дотриманні рекомендацій щодо зниження ваги за потреби, а також заняттях лікувальною фізкультурою під контролем реабілітолога. Крім того, у всіх настановах йдеться про необхідність застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) як місцево, так і системно (перорально), а за наявності запалення — глюкокортикоїдів у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій. Однак в американських рекомендаціях, на відміну від європейських, не вказано на доцільність внутрішньосуглобового введення гіалуронової кислоти та застосування хондропротекторів при ОА.

Пані Єгудіна підкреслила, що НПЗП — основа лікування пацієнтів з ОА. Застосування НПЗП ґрунтується на здатності препаратів забезпечувати значне полегшення симптомів при інших формах СпА та клінічному досвіді їх застосування за реактивного артриту. Починати терапію бажано із найнижчого дозування та впродовж мінімального періоду часу. При цьому, враховуючи ризик шлунково-кишкових, ниркових і серцево-судинних (СС) несприятливих явищ, необхідно проводити контроль печінкових проб, швидкості клубочкової фільтрації, артеріального тиску до початку терапії, а також через 4-8 тижнів від початку терапії та впродовж всього курсу приймання із певною періодичністю (зазвичай що 6 місяців). Варто зазначити, що індивідуальна реакція пацієнта на дію того чи іншого НПЗП може бути різною, тому не виключено, що доведеться спробувати декілька НПЗП (Hannu et al., 2011).

Нині для лікування ОА еталонним знеболювальним референсним препаратом вважається диклофенак натрію. У систематичному огляді клінічних досліджень було проведено порівняння ефективності й безпеки застосування диклофенаку натрію та селективних інгібіторів циклооксигенази 2 (ЦОГ-2): еторикоксибу, целекоксибу, луміракоксибу і рофекоксибу; ацеклофенаку, декскетопрофену, етодолаку, лорноксикаму, мелоксикаму, набуметону і німесуліду; також диклофенак натрію порівнювали з ацетамінофеном і трамadolом (Pavelka, 2012). За отриманими результатами, диклофенак натрію у терапевтичних дозах мав подібну ефективність до інших препаратів.

Таким чином, диклофенак зміг зберегти свою позицію референсного засобу вибору для лікування ОА. Відповідно, ефективність диклофенаку не піддається сумніву, оскільки він залишається таким же ефективним, як і нові знеболювальні препарати, що застосовуються при ОА.

Однак сьогодні диклофенак призначають рідше, на що у своїй роботі звернули увагу С.-О. Stiller та P. Hjärdahl (2024). Деякі науковці припускають, що диклофенак, імовірно, є менш безпечним порівняно із новими високоселективними молекулами. Тому автори публікації вирішили проаналізувати наявні дослідження щодо безпеки диклофенаку.

У випробуванні MEDAL (2006) порівнювали безпеку застосування еторикоксибу в дозі 60 або 90 мг та диклофенаку по 150 мг впродовж 18 місяців. Були отримані такі результати:

1. Кумулятивна частота як тромботичних кардіоваскулярних, так і артеріальних тромботичних явищ була однаковою при застосуванні обох препаратів.

2. Частота ускладнених клінічних подій у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту також не відрізнялася між групами (0,30 еторикоксибу vs 0,32 диклофенаку на 100 пацієнто-років).

3. Частота клінічних подій у нижньому відділі шлунково-кишкового тракту була 0,32 для еторикоксибу та 0,38 для диклофенаку на 100 пацієнто-років.

Варто зазначити, що у цьому дослідженні дозування препаратів для порівняння були однаковими. Так, еторикоксиб застосовувався в мінімальній (60 мг) та середній (90 мг) дозах, тоді як доза диклофенаку була максимальною (150 мг). Тож навіть у максимальному дозуванні диклофенак був так само безпечний, як еторикоксиб у мінімальній або середній дозі.

Ще в одному рандомізованому дослідженні SCOT, присвяченому СС-безпеці, пацієнтів перемістили із терапії неселективними НПЗП (як-то диклофенак, ібупрофен, напроксен) на високоселективний целекоксиб. Ризик СС-подій був рідкісним та подібним для всіх методів лікування, при цьому більшість пацієнтів припинили приймати целекоксиб через його неефективність (MacDonald et al., 2017).

Метааналіз даних 280 випробувань НПЗП порівняно із плацебо і 474 досліджень одного НПЗП проти іншого засвідчив однакові ризики щодо великих СС-подій, СС-смерті та ускладнень із боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту для хворих, які застосовували коксиби та диклофенак (Bhala et al., 2013).

G. Gislason et al. (2006) вказують на те, що застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 в усіх дозуваннях і неселективних НПЗП у високих дозах асоційоване з підвищенням смертності у пацієнтів із раніше перенесеним інфарктом міокарда. Тому їх слід застосовувати з особливою обережністю у даної когорти хворих. При цьому важливо зазначити, що диклофенак підвищував ризик тільки тоді, коли доза була вищою за 100 мг.

Отже, дослідники дійшли висновку, що знеболювальний ефект інгібіторів ЦОГ залежить

від дози, і різниці в ефективності, найімовірніше, пов'язана із неправильно підібраними дозуваннями. У разі хронічного болю слід використовувати НПЗП у найнижчій ефективній дозі за потреби, а не на постійній основі. СС-ризик, пов'язаний з інгібіторами ЦОГ-2 або високими дозами НПЗП, були відомі ще 20 років тому та залишаються незаперечними сьогодні. Численні докази показують, що ризик підвищується вже протягом перших тижнів лікування. Особливо важливо відзначити, що ризики при застосуванні диклофенаку та інгібіторів ЦОГ-2 є подібними, як передбачалося раніше та тепер достовірно підтверджено (Stiller et al., 2022).

Підвищений ризик шлунково-кишкових ускладнень можна мінімізувати за допомогою інгібіторів протонної помпи. Ібупрофен у низьких дозах також ефективний, але на тлі вищих доз ризик СС-ускладнень зростає. Пацієнти, які приймають ацетилсаліцилову кислоту в малих дозах, мають уникати постійного приймання ібупрофену або напроксену, оскільки ці препарати можуть знижувати її кардіопротекторний ефект. У таких випадках диклофенак або целекоксиб у низьких дозуваннях можуть бути доцільною альтернативою (Stiller et al., 2022).

Рекомендації використовувати інгібітори ЦОГ у найнижчих ефективних дозах та протягом якомога коротшого терміну залишаються актуальними. Пацієнтам також слід надавати інформацію щодо безпечного використання безрецептурних ліків, особливо якщо вони належать до груп ризику кардіоваскулярних та/або шлунково-кишкових ускладнень або приймають ацетилсаліцилову кислоту в низьких дозах (Stiller et al., 2022).

Серед НПЗП із діючою речовиною диклофенак натрію професорка відзначила **Диклоберл® ретард** у дозі 100 мг у капсулах. Приймати препарат достатньо один раз на добу, що підвищує прихильність пацієнта до лікування. Особливістю Диклоберлу ретард є технологічно відосконалені капсули із мікрогранулами, що сприяє досягненню оптимальної фармацевтичної стабільності та біодоступності. Завдяки швидкому розпаданню капсули вже протягом чотирьох годин вивільняється повна доза діючої речовини. Вивільнення препарату починається у дванадцятипалій кишці та продовжується тривалий час, що зменшує кількість побічних ефектів. Таким чином пацієнт захищений від запалення та болю і знаходиться під контролем протягом всієї доби.

У разі необхідності застосування максимального дозування за гострого інтенсивного болю можна використовувати **Диклоберл®** в ампулах по 75 мг внутрішньом'язово двічі на добу впродовж 3-5 днів із подальшим переходом на **Диклоберл® ретард** у капсулах. Такий підхід допомагає забезпечити швидке зменшення болю на початку лікування як гострого запалення, так і після хірургічних втручань.

Висновки

Підсумовуючи, професорка Єгудіна наголосила, що ОА — досить часта патологія, особливо серед осіб із запальним артритом. У кожному конкретному випадку, що супроводжується болем суглобів, потрібно проводити ретельну диференційну діагностику. Лікування основного запального артриту не виключає наявності і необхідності терапії та профілактики супутнього ОА, а також тривожно-депресивного розладу. Тож усіх пацієнтів важливо оцінювати комплексно, з урахуванням індивідуальних особливостей та коморбідних станів.

Підготувала Людмила Суржко

Фармакокінетичний профіль оланзапіну: огляд сучасної літератури

На сьогодні оланзапін є одним із найчастіше використовуваних антипсихотичних засобів, фармакокінетичні властивості якого широко вивчалися в межах багатьох досліджень. Попри те, що оланзапін застосовується у клінічній психіатрії протягом десятиліть, залишаються питання щодо користі терапевтичного моніторингу препарату, кінетичних характеристик при використанні в окремих групах пацієнтів або за різних захворювань, призначення високих доз, медикаментозних взаємодій тощо. У статті P. Kolli et al. «Olanzapine pharmacokinetics: a clinical review of current insights and remaining questions» на основі даних сучасної наукової літератури розглянуто клінічно значущі аспекти фармакокінетики оланзапіну і потенційні теми для майбутніх досліджень. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення огляду, опублікованого у виданні *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2023; 16: 1097-1108).

Оланзапін — високоефективний антипсихотик (АП) другого покоління, який використовується у пацієнтів із шизофренією, біполярним афективним (БАР) і великим депресивним розладом як допоміжна терапія та за ажитациї, пов'язаної з шизофренією або БАР. Препарат був схвалений для застосування Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) у 1996 р. (Ward et al., 2020) За даними метааналізів, досліджень користі та порівняльних випробувань, оланзапін незмінно вважається одним із найдієвіших АП для лікування шизофренії та БАР (Kishi et al., 2022; Schneider-Thoma et al., 2022).

Незважаючи на доступні надійні дані щодо переваг оланзапіну, деякі фармакокінетичні особливості препарату потребують додаткового розгляду.

Фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики

Оланзапін є похідним тієнобензодіазепіну, виявленим під час спроб синтезувати альтернативну клозапін речовину без гематологічних побічних ефектів, що потребують частого лабораторного моніторингу. Фармакокінетика оланзапіну ретельно вивчалася протягом останніх трьох десятиліть у різних популяціях хворих (Cong et al., 2022; Mao et al., 2023).

Оланзапін має високу спорідненість до дофамінових (D_{1-4}), адренергічних (α_1), гістамінових (H_1), мускаринових (M_{1-2} і M_{4-5} , помірну — до M_3) та серотонінових рецепторів ($5-HT_{2A/C}$ і $5-HT_{3/6}$). Було показано, що препарат у добовій дозі ≥ 12 мг блокує щонайменше 65% D_2 -рецепторів у стріатумі, а в дозі >20 мг — до 80%. Оланзапін зумовлює меншу зайнятість рецепторів D_2 , ніж $5HT_{2A}$ у діапазоні терапевтичних доз (Bishara et al., 2013). Імовірно, найбільшою мірою оланзапін чинить фармакодинамічний вплив на мезолімбічну та мезокортикальну зони мозку (Mauri et al., 2014).

Оланзапін має дозозалежні лінійні фармакокінетичні параметри, порівнянні з такими інших атипичних АП. За перорального приймання препарат майже повністю всмоктується, його біодоступність становить 60% за рахунок ефекту першого проходження через печінку (Callaghan et al., 1999).

Час досягнення максимальної концентрації оланзапіну в плазмі крові становить приблизно 6 год, період напіввиведення — 33 год. Дослідження з радіоактивною міткою показали, що орієнтовно 60% препарату виводиться нирками, а решта — переважно із калом (Mauri et al., 2014; Kassahun et al., 1997).

Фармакогенетичні дані

Виявлено кілька поліморфізмів, зокрема генів, що кодують UDP-глюкуронозилтрансферазу, CYP1A2 і P-глікопротеїн, які впливають на фармакокінетику оланзапіну. За даними досліджень, ідентифіковано принаймні п'ять алелів CYP1A2, з яких лише два — CYP1A2*1D і CYP1A2*1F — пов'язані зі значними змінами рівня препарату в плазмі крові (Czerwensky et al., 2015; Soderberg, Dahl, 2013). Однак клінічні рекомендації щодо дозування оланзапіну, залежного від CYP1A2, ще не сформовані через наявність інших суперечливих даних (Zubiaur et al., 2021).

Оланзапін функціонує і як субстрат, і як інгібітор P-глікопротеїну. Вплив останнього

на фармакокінетику препарату невідомий, імовірно, через варіабельність експресії та функції P-глікопротеїну в тканинах. Проте нещодавно було виявлено зв'язок Т-алелю гена P-глікопротеїну ABCB1 із підвищенням вмістом оланзапіну в плазмі. Крім того, препарат шляхом інгібування P-глікопротеїну здатний потенціювати власне проникнення до ЦНС (Schmitt et al., 2012). Вплив цих фармакогенетичних ефектів на фармакокінетику оланзапіну пов'язаний із певними можливими клінічними наслідками, зокрема розвитком метаболічного синдрому (Koller et al., 2021).

Доступні форми та фармакокінетичні відмінності

Оланзапін наразі доступний у таких формах: таблетки для перорального застосування; таблетки, дисперговані в ротовій порожнині; розчин в ампулах для внутрішньом'язових (в/м) ін'єкцій короткої дії; розчин в ампулах для в/м ін'єкцій тривалої дії (LAI); розчин в ампулах для внутрішньовенних ін'єкцій (Lorenzo et al., 2020).

Статистично значущі фармакокінетичні відмінності між таблетками, диспергованими у ротовій порожнині, та стандартною таблетованою формою оланзапіну відсутні. При застосуванні в/м ін'єкцій максимальної концентрації препарату в плазмі можна досягти приблизно у 8-12 разів швидше порівняно із пероральним прийманням, а пікова концентрація потенційно в п'ять разів перевищує таку за використання пероральної форми. Попри це, періоди напіврозпаду оланзапіну короткої дії в/м і таблетованої форми є подібними (Battaglia, 2004). При застосуванні в/м оланзапіну тривалої дії його період напіврозпаду становить орієнтовно 30 днів, що зумовлено швидкістю в/м абсорбції; при цьому концентрація препарату в плазмі поступово збільшується протягом перших трьох місяців введення (Heres et al., 2014).

Хоча препарат оланзапіну для інтраназального введення був розроблений і досліджений з метою лікування ажитациї при шизофренії та БАР, нині він не схвалений FDA для клінічного застосування (Kooij et al., 2023).

Рекомендації щодо дозування Початок лікування і титрування доз

При ініціації лікування шизофренії або БАР оланзапін зазвичай призначають у загальній добовій дозі 5 мг та титрують відповідно до клінічних показань. Застосування препарату в нижчих (2,5 мг) або вищих (10 мг) початкових дозах може бути виправданим на основі:

- психіатричного анамнезу пацієнта;
- супутніх захворювань;
- фармакокінетики.

Згідно із даними клінічних випробувань, оптимальна загальна добова доза оланзапіну при лікуванні шизофренії становить 10-20 мг, але також є докази, що вищі дози ефективні при резистентній шизофренії (Takeuchi et al., 2014; Citrome et al., 2009). Раптове припинення застосування оланзапіну може спровокувати холінергічний рикошет-ефект і підвищити ризик психіатричної декомпенсації. Поступове зменшення дози препарату пом'якшує ці несприятливі наслідки (Stahl, 2021).

Застосування високих доз

Відповідно до звітів про випадки, у пацієнтів із резистентною до терапії шизофренією оланзапін добре переносився у дозах до 50 мг/добу. Однак на думку групи експертів, максимальна добова доза препарату має становити 40 мг/добу (Kinon et al., 2008). У деяких ситуаціях оланзапін у дозі 40 мг/добу є ефективнішим для лікування психотичних розладів, ніж у дозах ≤ 20 мг/добу. Лікарі повинні зважувати переваги й ризики вищих доз (до 40 мг), які супроводжуються більшою ймовірністю розвитку несприятливих явищ.

Фармакокінетичні властивості оланзапіну, ймовірно, є незмінними при використанні доз до 40 мг, хоча є повідомлення про підвищення частоти акатизії та збільшення ваги на тлі лікування дозами понад 20 мг (Mitchell et al., 2006). Повідомлялося про передозування оланзапіну за приймання до 2 г, при цьому найпоширенішими побічними ефектами були пригнічення ЦНС, делірій, екстрапірамідні та антихолінергічні симптоми (Morgan et al., 2007).

Фармакомоніторинг

На метаболізм оланзапіну, а саме на його терапевтичну ефективність і переносимість, можуть впливати різні фактори, такі як вік, стать, маса тіла, куріння та взаємодія з іншими лікарськими засобами. При проведенні терапевтичного моніторингу оцінюються рівні концентрації препарату в плазмі, що допомагає підібрати адекватне й дієве дозування та знизити ризик токсичності. Також фармакомоніторинг може бути корисним для особливих популяцій хворих, як-то: особи похилого віку; пацієнти із печінковою чи нирковою недостатністю; ті, хто потенційно не дотримуються режиму терапії; особи із супутніми патологіями, які можуть впливати на метаболізм оланзапіну (Niemke et al., 2018).

Терапевтичний моніторинг дозволяє оптимізувати дозу препарату для кожного пацієнта з урахуванням таких чинників, як:

- варіабельність індивідуальної фармакокінетики й фармакодинаміки;
- супутнє лікування;
- коморбідні стани.

Рівень оланзапіну в крові 20-40 нг/мл вважається оптимальним, тоді як його вміст понад 80-100 нг/мл асоційований із більшою ймовірністю розвитку побічних ефектів і токсичності (Gex-Fabry et al., 2003). Однак важливо пам'ятати, що терапевтичний моніторинг не завжди може показати вплив препарату на мозок, особливо в контексті порушення гематоенцефалічного бар'єра, пов'язаного із певним захворюванням.

Вплив соматичних захворювань на фармакокінетику

Абсорбція та розподіл Фармакокінетичні дані щодо абсорбції та розподілу оланзапіну за наявності супутніх соматичних захворювань обмежені. Оланзапін є ліпофільною слабкою основою, що легко всмоктується та сягає пікової концентрації через 4-6 год після перорального приймання (Battaglia, 2004). Процес абсорбції препарату багатофакторний, на нього впливає моторика шлунково-кишкового тракту, інтестинальний кровотік, час

спорожнення шлунка, рН у шлунку й кишківнику, проникність кишкової стінки, секреція жовчі, склад кишкової флори тощо (Stillhart et al., 2020). Незважаючи на те, що оланзапін є слабкою основою, не спостерігається помітних змін у біодоступності оланзапіну при пероральному застосуванні після приймання разових доз циметидину (800 мг) або антацидів, що містять алюміній і магній.

Крім того, одночасне споживання їжі або рідини не впливає на швидкість чи ступінь всмоктування препарату. В експериментальній моделі шлункового шунтування із гастроєнтероанастомозом оланзапін меншою мірою розчинявся порівняно з контрольними умовами *in vitro*, що відповідали шлунковому середовищу доопераційного пацієнта (Seaman et al., 2005). Не було виявлено інших фармакокінетичних досліджень оланзапіну за соматичних патологій, що впливають на абсорбцію, таких як запальне захворювання кишечника, гастропарез або синдром Золлінгера — Еллісона.

З огляду на ліпофільність, оланзапін має великий об'єм розподілу ($16,4 \pm 5,1$ л/кг) і переважно зв'язується з альбуміном і α_1 -кислим глікопротеїном. Серед чинників, які можуть впливати на розподіл препарату в організмі, варто відзначити вагітність, ожиріння, ураження нирок, печінки, серцеву недостатність, екстракорпоральну терапію тощо (Zheng et al., 2022; Withers, 2008).

Метаболізм і виведення з організму

Оланзапін переважно метаболізується в печінці шляхом глюкуронування другої фази, що зазвичай зберігається при захворюваннях печінки. Однак в осіб із цирозом зниження рівня α_1 -кислого глікопротеїну та альбуміну здатне призвести до збільшення концентрації незв'язаного оланзапіну. Помірне порушення функції печінки може зменшити кліренс препарату приблизно на 45%, підвищуючи системну експозицію та подовжуючи період напіввиведення (Sun et al., 2019). Дослідження показали, що концентрація 10-N-глюкуроніду оланзапіну в сечі зростає у пацієнтів із цирозом печінки, що свідчить про підвищення компенсаторного глюкуронування; це може пояснити відсутність значущих фармакокінетичних відмінностей порівняно із хворими без супутніх соматичних патологій (Callaghan et al., 1999).

Коригування дози в осіб із тяжкою нирковою недостатністю не рекомендоване, оскільки не підтверджено статистично значущої різниці в фармакокінетичних параметрах між пацієнтами з ураженням нирок та без нього. Однак є докази, що вказують на ризик розвитку гіпотермії в осіб із нирковою дисфункцією (Kansagra et al., 2013). Варто зауважити, що оланзапін не виводиться з організму під час діалізу; однак через ліпофільність він може секвеструватися за екстракорпоральної мембранної оксигенації (Callaghan et al., 1999).

Медикаментозні взаємодії Оланзапін і бензодіазепіни

У постмаркетинговому дослідженні було виявлено, що одночасне застосування оланзапіну в/м та бензодіазепінів парентерально асоціювалося із підвищеним ризиком пригнічення дихання (Marder et al., 2010). Тож рекомендовано уникати парентерального введення бензодіазепінів протягом першої години після в/м введення оланзапіну. Незважаючи на зареєстровані наслідки такого комбінування препаратів, їх пояснення із погляду фармакокінетики наразі немає. У дослідженні було зафіксовано 91 випадок супутнього в/м введення оланзапіну та лоразепаму впродовж 24 год, причому 41 із них стався протягом 60 хв. Примітно, що жоден із випадків не призвів до серйозних побічних реакцій, включно із брадикардією, брадипноею, гіпотензією або десатурацією кисню (Williams, 2018). Для визначення безпеки комбінування парентеральних бензодіазепінів з оланзапіном необхідні додаткові аналізи механізму їх дії та дослідження вищої якості.

Оланзапін і алкоголь

Метаболізм етанолу переважно відбувається із залученням CYP2E1; суттєвих доказів метаболічної взаємодії між оланзапіном і алкоголем немає (Callaghan et al., 1999). У ретроспективному дослідженні, проведеному у відділенні невідкладної допомоги, в/м введення оланзапіну в комбінації з бензодіазепінами не призвело до будь-яких змін життєво важливих показників у пацієнтів без алкогольної інтоксикації. Проте у хворих, які вживали алкоголь, використання оланзапіну окремо або разом із бензодіазепінами було пов'язане зі зниженням насичення крові киснем. Пероральне приймання оланзапіну в пацієнтів з алкогольною інтоксикацією, незалежно від одночасного застосування бензодіазепінів, не чинило значного впливу на насичення киснем. Отже, використання оланзапіну перорально може мати переваги у цій популяції хворих (Wilson et al., 2012).

Оланзапін і куріння

Куріння тютюну або марихуани індукує фермент CYP1A2, що призводить до зниження рівня оланзапіну в сироватці крові (Anderson, Chan, 2016). В активних курців середня максимальна концентрація препарату в плазмі є нижчою, а кліренс вищий на 23% порівняно із некурцями. Ці результати свідчать, що куріння впливає на фармакокінетику оланзапіну і має враховуватися при його призначенні.

Оланзапін та інші психотропні засоби

Найбільше даних щодо медикаментозної взаємодії з оланзапіном накопичено для флувоксаміну, карбамазепіну та флуоксетину. Було показано, що одночасне застосування потужного інгібітора CYP1A2 флувоксаміну з оланзапіном значно збільшує період напіввиведення та пікову концентрацію останнього у плазмі (Chiu et al., 2004). Використання оланзапіну та індуктора CYP1A2 карбамазепіну підвищує кліренс оланзапіну. За даними дослідження із залученням 10 осіб, які попередньо отримували карбамазепін упродовж двох тижнів, приймання оланзапіну в одноразовій дозі 10 мг корелювало із суттєвим зменшенням його максимальної концентрації у плазмі крові та періоду напіввиведення, а також зі збільшенням плазматичного кліренсу (Lucas et al., 1998). При застосуванні інгібітора CYP2D6 флуоксетину з оланзапіном спостерігалися статистично значущі зміни кліренсу останнього та його максимальної концентрації у плазмі. Однак результати були визнані клінічно незначущими (Gossen et al., 2002).

Враховуючи ці фармакокінетичні нюанси, пацієнти, які одночасно отримують оланзапін і флувоксамін, карбамазепін або флуоксетин, мають перебувати під ретельним контролем. Метаболічних взаємодій між вальпроєвою кислотою або літієм та оланзапіном немає, тож коригування дози при застосуванні оланзапіну із будь-яким зі стабілізаторів настрою не потрібне (Callaghan et al., 1999).

Переносимість і безпека Загальні міркування

Профіль безпеки оланзапіну вивчався у багатьох дослідженнях (Kasper, 1998; Solmi et al., 2017). Відомо, що оланзапін асоційований із найвищою ймовірністю розвитку метаболічного синдрому серед нейролептиків. Своєю чергою, виявлено, що саме застосування оланзапіну (на відміну від багатьох інших АП першого і другого покоління) пов'язане із найбільш легкими екстрапірамідними симптомами. Крім того, оланзапін порівняно з іншими АП другого покоління мінімально підвищує рівень пролактину за концентрацій, зіставних із такими для клозапіну, кветіапіну і зипразидону, і набагато нижчих рівнях, ніж для рисперидону й паліперидону (Leucht et al., 2013). Також АП другого покоління, зокрема оланзапін, меншою мірою асоційовані

з гіпосалівацією та карієсом зубів, ніж АП першого покоління (Hu et al., 2016).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 400 пацієнтів, у якому порівнювали безпеку терапії оланзапіном, рисперидоном та кветіапіном, лише 10% осіб припинили приймати оланзапін через побічні ефекти (McEvoy et al., 2007). За даними двох великих метааналізів даних щодо АП, оланзапіну притаманний один із найнижчих показників припинення лікування (Huhn et al., 2019; Leucht et al., 2013). Попри певні проблеми із переносимістю препарату, асоційовані з розвитком метаболічного синдрому, дисліпідемії та підвищенням ваги, він є одним із найбільш вивчених та ефективних АП (Pillinger et al., 2020).

Кардіальні події

Оланзапін порівняно з іншими АП чинить помірний ефект щодо подовження інтервалу QTc (Solmi et al., 2017). У дослідженні впливу оланзапіну на серце було виявлено, що він спричиняв блокаду калієвих каналів (IKr), що призводило до подовження процесу реполяризації. Однак варто зазначити, що терапевтичні дози оланзапіну (5–20 мг) зумовлюють пікову концентрацію у плазмі крові 0,016–0,16 мкМ, що є значно меншою, ніж така, яка має значний вплив на реполяризацію серця (5,7 мкМ). Отже, малоімовірно, що у пацієнтів, які отримують терапевтичні дози оланзапіну, відзначатиметься подовження процесу реполяризації серця (Morissette et al., 2007).

Зміни метаболізму оланзапіну можуть спричинити підвищення його концентрації у плазмі, як при інгібуванні активності CYP1A2 або CYP2D6. Проте навіть токсичні концентрації оланзапіну в плазмі, що призводять до подовження інтервалу QTc, рідко спричиняють розвиток поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует» та атріовентрикулярної блокади або блокади ніжок пучка Гіса (Ciszowski et al., 2011). У проспективному відкритому обсерваційному дослідженні інші кардіальні маркери, такі як інтервали PR і RR, комплекс QRS, істотно не відрізнялися після лікування оланзапіном порівняно із вихідним рівнем. Ефекти подовження інтервалу QTc, асоційовані з використанням оланзапіну, переважно мали місце у пацієнтів з іншими численними факторами ризику подовження QTc (Chouret et al., 2014).

Респіраторні ускладнення

Застосування будь-якого АП у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень збільшує ймовірність гострої дихальної недостатності у 1,5 раза. АП першого і другого покоління пов'язані з підвищеним ризиком пневмонії. Проте, за наявними даними, рівень смертності від пневмонії вищий у пацієнтів, які приймають АП першого покоління, ніж у тих, хто отримує АП другого покоління, як-то оланзапін (Solmi et al., 2017).

При вивченні безпеки внутрішньовенного введення оланзапіну в 46 пацієнтів із гострою ажитацією і неврологічними травмами було виявлено, що препарат асоціювався із низьким ризиком пригнічення дихання; лише чотирьом пацієнтам знадобилася додаткова киснева підтримка, і жоден не потребував інтубації (Tsai et al., 2021).

Окремі групи пацієнтів Жінки

У кількох дослідженнях вивчали різницю у фармакокінетиці оланзапіну в чоловічому та жіночому організмі. У жінок відзначалися вищі концентрації оланзапіну в плазмі, ймовірно, через уповільнений метаболізм CYP1A2 та вплив гендерних відмінностей на об'єм розподілу (Weiss et al., 2005). Однак емпіричних даних, які б вказували на різницю в ефективності оланзапіну або появі побічних реакцій між представниками обох статей бракує, відповідно, немає рекомендацій щодо коригування дозування у жінок.

Застосування оланзапіну, ймовірно, викликає дозозалежне підвищення рівня пролактину. Як відомо, надлишок пролактину

призводить до гінекомастії, галактореї та інше — до раку молочної залози. Проте прямого зв'язку між оланзапіном і раком молочної залози не виявлено. Отже, лікарі мають зважувати ризики при призначенні препарату пацієнтам з особистим або сімейним анамнезом пролактинзалежного раку молочної залози.

Рішення про застосування оланзапіну під час вагітності слід ретельно обмірковувати з огляду на його потенційний вплив на розвиток плода, обговорюючи з пацієнткою ризики та переваги фармакотерапії (Ellfolk et al., 2021). Своєю чергою оланзапін є препаратом вибору для жінок під час годування грудьми, оскільки має низьку екскрецію у грудне молоко. За даними систематичного огляду, він є розумною опцією для матерів із психотичними розладами під час грудного вигодовування та безпечний для немовлят (Uguz, 2016).

Педіатрична популяція

Оланзапін схвалений FDA для лікування шизофренії та БАП у дітей віком ≥ 13 років. Зв'язок між періодом напіввиведення оланзапіну та віком у педіатричній популяції, ймовірно, є параболічним і опосередкований функціями печінки, причому в дітей віком від 6 місяців до 6 років період напіввиведення оланзапіну коротший; маса тіла також, можливо, впливає на кліренс оланзапіну. A.R. Maharaj et al. (2021) надали рекомендації щодо дозування оланзапіну в педіатричній практиці на основі ваги та віку для досягнення подібних концентрацій у плазмі порівняно із дорослими. Майбутні дослідження допоможуть визначити оптимальні стратегії дозування для дітей (Liu et al., 2019).

Пацієнти похилого віку

У літніх хворих можуть відбуватися зміни фармакокінетики оланзапіну, хоча опубліковані докази є суперечливими. M. Gex-Fabry et al. (2003) повідомили про збільшення концентрації оланзапіну в плазмі крові на 27%

у пацієнтів віком від 60 років; своєю чергою E. Skogh et al. (2002) не виявили зв'язку між співвідношенням концентрація/доза та віком. За іншими даними, період напіввиведення та час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові в осіб похилого віку були на 53 і 34% довшими відповідно (Callaghan et al., 1999).

Подальші дослідження змін у фармакокінетиці оланзапіну в літніх пацієнтів є виправданими. Однак з огляду на наявні дані, при застосуванні оланзапіну в цій когорті хворих клініцисти можуть розглядати можливість зниження дози та повільнішого титрування.

Висновки

P. Kolli et al. (2023) проаналізували дані сучасної літератури щодо фармакокінетики оланзапіну з акцентом на клінічній практиці. Продемонстровано сприятливу ефективність оланзапіну порівняно з іншими АП, але його використання зменшилося через певні проблеми із переносимістю. Все ж завдяки переконливим перевагам оланзапіну продовжує привертати увагу й інтерес науковців.

Фармакокінетика оланзапіну вивчалася в багатьох дослідженнях, тож чи слід переглядати її зараз? На думку авторів, краще розуміння фармакокінетичних властивостей препарату дозволить оптимізувати його використання. Попри широке поле для вивчення, наявні фармакокінетичні дані щодо оланзапіну мають полегшити лікарям-практикам приймання належних клінічних рішень. Автори сподіваються, що виконаний огляд допоможе призначати оланзапін в оптимальних дозах на підставі доказів, а також слугуватиме інтелектуальною основою для формулювання клінічно значущих запитань, відповіді на які будуть отримані в майбутніх фармакокінетичних дослідженнях.

Підготувала **Олена Коробка**



Еголанза

оланзапін

ВИБІР ПРАВИЛЬНОГО НАПРЯМКУ

СКЛАД

ТА ФОРМА ВИПУСКУ:

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

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

табл. в/плів. оболонкою 15 мг білестер, № 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.



Як ПОЛЕГШИТИ ЗАПАМОРОЧЕННЯ?

- різної етіології
- з 1-го тижня лікування^{1,2}
- одним препаратом



Подвійна
дія проти
запаморо-
чення^{1,2,3}

АРЛЕВЕРТ® продемонстрував швидше зменшення симптомів запаморочення порівняно з бетагістином, цинаризином або дименгідринатом у пацієнтів з центральним або периферичним запамороченням.^{1,2}

Інформація про рецептурний лікарський засоби для медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарський засіб Арлеверт® РП №UA/14331/01/01

Склад. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції на компоненти препарату, тяжкі порушення функції нирок та печінки, закритокутова глаукома, судоми, підозра на підвищений внутрішньочерепний тиск, алкоголізм, затримка сечовипускання; період вагітності та годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу після їжі. Тривалість застосування – до 4 тижнів. Більш тривале лікування на розсуд лікаря. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі та інші.

Виробник. Хенніг Арцнаймітель ГмбХ & Ко КГ, Німеччина.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

1. Scholtz AW, Hahn A, Steffl ova B, et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. Clin Drug Investig. 2019;39(11):1045-1056. doi:10.1007/s40261-019-00858-6

2. Hahn A et al. Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study. Clin Drug Investig. 2011;31(6):371-383. doi:10.2165/11588920-000000000-00000

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Арлеверт® РП №UA/14331/01/01
UA_ARL-06-2024_V1_press останнє оновлення 04.11.2024.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ
З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»

РЕЙТИНГ ★★★★★



ЗАМОВИТИ КНИГУ
HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK



реклама

Галицький Експозитум®
ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

20-22 ТРАВНЯ
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)



В РАМКАХ ВИСТАВКИ:
• VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ
«РЕАБІЛІТАЦІЯ»

В РАМКАХ ФОРУМУ:
• науково-практичні конференції;
• фахові школи;
• майстер-класи;
• демонстрації нових технологій,
матеріалів за участю провідних

ЗА ПІДТРИМКИ:
• Міністерства охорони здоров'я України
• Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
• Управління охорони здоров'я ЛМР



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexpо.com.ua/galmed/
facebook.com/Lviv.Medical.Forum/
www.instagram.com/galmed.lviv

реклама

З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ

Пацієнт з артралгіями в колінних суглобах:
як обрати лікування? 3

Досвід застосування фенібуту в клінічній практиці:
механізми дії, переваги й безпека 11

Деякі периферичні причини запаморочення:
перебіг, діагностика й лікування 12

Судинна деменція: сучасні аспекти етіології,
патогенезу, діагностики, профілактики та лікування 16

Ефективність нейромодуляції та мультивітамінної
терапії при черепно-мозковій травмі та розладах психіки
М.Г. Лобанов 18

Вплив хронічного стресу на когнітивні функції:
як поліпшити пам'ять та концентрацію уваги
в сучасному ритмі життя? 20

Невідкладне фармакологічне лікування
пацієнтів із мігренню 21

Оптимізація лікувального підходу
при вертеброгенній радикулопатії 25

Злоякісний нейролептичний синдром:
клінічна картина, методи діагностики та лікування 29

Нові стратегії лікування хворих
із черепно-мозковою травмою
Н.К. Свиридова 32

Сучасний погляд на хворобу малих судин 34

ПСИХІАТРІЯ

Фармакокінетичний профіль оланзапіну:
огляд сучасної літератури 4

Оновлення в лікуванні генералізованого тривожного
і посттравматичного стресового розладів 8

Порівняльне дослідження препаратів рисперидону
при лікуванні шизофренії та інших
психотичних розладів
Є.М. Денисов 27

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Коморбідні когнітивні порушення і синдром тривоги
за початкових розладів мозкового кровообігу:
можливості та критерії вибору лікування
С.Г. Бурчинський 1

Синдром обструктивного апное сну
як фактор ризику когнітивних розладів
С.М. Стаднік 13

Фібриляція передсердь та інсульт:
сучасний стан проблеми та майбутні
напрями її розв'язання 35

Оновлення в лікуванні генералізованого тривожного і посттравматичного стресового розладів

Вивчення психічного добробуту українців в умовах сьогодення набуває особливого значення. У лютому 2025 р. відбувся майстер-клас «Психічний добробут у надзвичайних ситуаціях: сучасні методи допомоги». В межах заходу розглядалася важливість надання психосоціальної допомоги, спрямованої на збереження психічного здоров'я, недопущення загострення хвороб і перетворення їх на хронічні форми, відновлення та підтримання функціонування пацієнтів у різних сферах життя. Про деякі оновлення в лікуванні генералізованого тривожного (ГТР) і посттравматичного стресового розладів (ПТСР) розповів Михайло Михайлович Орос, д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету.

Симптоми тривоги: важливість поступового лікування

Михайло Михайлович зазначив, що у разі наявності симптомів тривожних розладів у пацієнта слід проводити повторну оцінку їх тяжкості за валідованою шкалою, наприклад опитувальником із генералізованої тривоги (GAD-7). Важливою є модифікація способу життя, що включає належну фізичну активність, достатній відпочинок, підвищення обізнаності хворих щодо їхнього стану тощо. Окрім того, сучасний підхід до ведення таких пацієнтів передбачає призначення фармакологічного лікування чи когнітивно-поведінкової терапії (КПТ), або ж комбінації цих методів.

Основними препаратами для лікування тривожних розладів є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Їх застосування варто розпочинати із низьких доз та здійснювати титрування що 2-4 тижні до найвищої переносимої дози. Пробний період терапії становить 8-10 тижнів. Використання препарату в найвищій переносимій дозі слід продовжувати протягом 9-12 місяців. КПТ включає залучення кваліфікованого психотерапевта, освіту й самоконтроль пацієнтів, когнітивну реструктуризацію, експозиційну терапію, вправи із перепідготовки дихання та релаксації. У разі неадекватної відповіді пацієнта на пробне лікування або розвитку побічних ефектів доцільно звернутися до фахівця

для корекції стратегії терапії (зокрема, переходу на інший антидепресант).

Стратегії терапії при ГТР

Відповідно до рекомендацій Британської асоціації психофармакологів (ВАР), препаратами першого вибору при ГТР є СІЗЗС. КПТ або прикладна релаксація являють собою психологічне лікування першої лінії. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН) або прегабалін призначають у випадках, якщо СІЗЗС виявилися неефективними. На додаток, відзначено переваги комбінації СІЗЗСН і прегабаліну, якщо немає ефекту від лікування препаратами окремо. За відсутності відповіді на зазначені вище стратегії застосовують бензодіазепіни. Доцільно зауважити, що лікування антидепресантами слід продовжувати протягом 18 місяців після відповіді хворих на терапію у гострому періоді. При цьому, завершуючи курс лікування, дозу препарату варто поступово знижувати впродовж трьох місяців (Baldwin et al., 2014).

У метааналізі даних 234 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) із загальною кількістю 37 333 залучених хворих порівнювали ефективність різних методів лікування тривожних розладів, як-то ГТР, панічний і соціальний тривожний розлади, у гострому періоді. Антидепресанти, бензодіазепіни та комбінація

КПТ + фармакотерапія виявилися найдієвішими методами (Sartori, Singewald, 2019).

Аспекти профілактики рецидивів при тривожних розладах, зокрема ГТР, соціальному тривожному, обсесивно-компульсивному та ПТСР, вивчали N.M. Batelaan et al. (2017). Згідно із даними метааналізу 28 досліджень (n=5233), припинення приймання антидепресантів збільшувало ймовірність рецидиву (коефіцієнт ризику — 3,11), а час до його появи зменшувався (коефіцієнт ризику — 3,63).

A. Slee et al. (2019) провели мережевий метааналіз 89 РКД (n=25 441), в якому вивчали 22 методи лікування ГТР. За отриманими даними, дулоксетин, прегабалін, венлафаксин і есциталопрам виявилися ефективнішими за плацебо, а їх переносимість була вельми хорошою. Пароксетин і бензодіазепіни були дієвими, але погано переносилися. Кветіапін мав найбільший ефект, але погано переносився порівняно із плацебо.

D.S. Baldwin et al. (2013) зазначають, що бензодіазепіни можна безпечно й ефективно застосовувати впродовж короткого терміну. У разі тривалого приймання (>4 тижнів) варто враховувати асоційовані з ними потенційні ризики, адже в деяких хворих може розвинути залежність від такої терапії. У подібних випадках варто повільно знижувати дозування через певні регулярні проміжки часу та, за можливості, повністю припинити лікування. Відміна бензодіазепінів у хворих на ГТР може супроводжуватися психологічними й фізичними симптомами та різними ускладненнями (Baldwin et al., 2022).

За даними D.S. Baldwin та V. Masdrakis (2022), застосування габапентиніоїдів при ГТР пов'язане з низькою ризиків для пацієнтів, що включають підвищену частоту травмувань, госпіталізацій та смерті. Хворі мають бути обізнаними щодо наявних факторів ризику та проходити регулярний огляд, щоб пересвідчуватися в необхідності продовжувати терапію. Серед симптомів відміни габапентиніоїдів зустрічаються тривога, депресія, головний біль, біль у суглобах і м'язах, тремтіння, підвищена пітливість.

Аспекти лікування ПТСР

Згідно із рекомендаціями ВАР, для зниження ризику розвитку ПТСР доцільно розглянути використання пропранололу, сертраліну або ж КПТ, орієнтованої на травму, когнітивної терапії без експозиції, десенсибілізації та репроцесуалізації за допомогою руху очей (EMDR). Пароксетин, сертралін чи венлафаксин є препаратами першої лінії в осіб із ПТСР. Кветіапін у дозі 50-800 мг/добу ефективний у монотерапії, особливо за наявності психотичних розладів. Як психологічне лікування першої лінії застосовують КПТ, орієнтовану на травму, другої лінії — EMDR. Для отримання результату може знадобитися лікування ПТСР тривалістю до 12 тижнів. Після відповіді пацієнтів на терапію ПТСР у гострому періоді слід продовжувати її щонайменше протягом шести місяців і поступово знижувати дозу впродовж трьох місяців (Baldwin et al., 2014).

У систематичному огляді та метааналізі даних 19 РКД (n=3629) вивчали медикаментозну профілактику ПТСР та розладів спектра аутизму (Wright et al., 2019). Були проаналізовані різні препарати, які застосовувалися протягом перших трьох місяців після травматичної чи аверсивної події. За результатами, лише гідрокортизон перевершував плацебо за ефективністю. Проте автори зауважили, що цей препарат можна розглядати як профілактичне втручання для осіб із серйозними фізичними захворюваннями і травмами, незабаром після травматичної події та якщо немає протипоказань.

Лікуванню ПТСР був присвячений метааналіз даних досліджень, здійснений D.J. Lee et al. (2016). За результатами, розмір ефекту



М.М. Орос

психотерапії, орієнтованої на травму, виявився більшим, ніж при застосуванні фармакологічних препаратів. При цьому сертралін, венлафаксин і нефазодон були дієвішими за інші ліки. Мережевий метааналіз A. Cipriani et al. (2017) показав, що дезіпрамін, флуоксетин, пароксетин, фенелзин, рисперидон, сертралін і венлафаксин за ефективністю перевершували плацебо. Празозин (за даними 6 досліджень) зменшував тяжкість кошмарів, ажитації та порушень сну (Singh et al., 2016). Своєю чергою топірамаат (за даними 5 досліджень) значно знижував частоту симптомів гіперзбудження, але не повторних переживань та уникнення (Varma et al., 2018).

Психотерапія в поєднанні з прийманням метиллендоксиамфетаміну (за даними 5 досліджень) була безпечною та ефективною за хронічного, резистентного до інших варіантів лікування ПТСР (Bahji et al., 2020). Окрім того, КПТ асоціювалася зі значним поліпшенням сну та зменшенням симптомів депресії у хворих на ПТСР (Ho et al., 2016).

ГАМК-ергічна корекція за тривожних розладів

За словами пана Ороса, для уникнення стану тривоги та стресу важливо проводити корекцію ГАМК-ергічної передачі. Глутаматергічні та ГАМК-ергічні проєкційні нейрони створюють щільні зв'язки між ділянками мозку, які беруть участь у регулюванні настрою та обробці винагороди. Доклінічні дослідження показують, що дефекти ГАМК-ергічної передачі можуть призвести до порушення поведінки пошуку винагороди, яка зумовлює ознаки депресії (Shen et al., 2010).

Нові докази свідчать, що незначний тону, створюваний ГАМК у позаклітинному просторі, індукує тонічний ГАМК-ергічний струм у мозку, який контролює активність нейронів. Згідно з експериментальними даними, тону, створюваний ГАМК, впливає на нервовий розвиток, а також на залежні від гіпокампа функції навчання і пам'яті, сенсорну обробку таламуса, залежну від стану таламокортикальну активність, рухові кола в мозочку та смугастому тілі, циркадні ритми й емоційну поведінку (Benagoch, 2024).

Як зауважив професор, серед доступних на фармринку України препаратів ГАМК доцільно звернути увагу на комплексний засіб **Гамалате В₆**. У своєму складі він поєднує чотири природних метаболіти мозку. Кожна таблетка препарату містить: ГАМК (75 мг), магнію глутамату гідробромід (75 мг), вітамін В₆ (37 мг) та γ-аміно-β-оксимасляну кислоту (37 мг). Остання є природним нейромедіатором мозку, що виконує функцію холінергічної стимуляції, а саме:

- відновлює пам'ять;
- забезпечує глибокий і спокійний сон;
- усуває збудження, стрес, тривогу.

Переваги Гамалате В₆ за наявності порушення когнітивних функцій і сну, підвищеної дратівливості та швидкої стомлюваності доведено в дослідженнях. Зокрема, продемонстровано ефективність лікування препаратом, що також забезпечувало зниження потреби в бензодіазепінах удвічі, не призводячи при цьому до погіршення профілю тривожності. Заміна бензодіазепінів на Гамалате В₆ не викликала появи тривожних або інших розладів (Mendoza, 1992).

Отже, комплексний препарат Гамалате В₆ чинить доведені ноотропні, анксиолітичні й антидепресивні ефекти та може застосовуватися в лікуванні пацієнтів із тривожними станами. Він має сприятливу переносимість і не викликає синдрому відміни.

Підготувала **Олена Коробка**

Гамалате В₆
Допоможе відновити рівновагу

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

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

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

ferret

ГАМК
В₆
МГГ
ГАБОМ

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак, д.мед.н., професор
- Г.М. Бутенко, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
- Б.М. Венцківський, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Ю.В. Вороненко, д.мед.н., професор, академік НАМН України
- С.І. Герасименко, д.мед.н., професор, керівник відділення захворювань суглобів у дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко, д.мед.н., професор, генеральний директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов, д.мед.н., професор
- В.М. Коваленко, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев, д.мед.н., професор
- Б.М. Маньковський, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой, д.мед.н., професор
- В.І. Паньків, д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- С.С. Страфун, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, керівник відділу мікрохірургії та реконструктивно-відновлювальної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- М.Д. Тронько, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко, д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк, д.мед.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, академік НАН України

Засновник – Ігор Іванченко
Видавець: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

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

Ідентифікатор медіа
R30-03343

Передплатний індекс
37633

Директор – Тетяна Черкасова
Шеф-редактор – Юлія Паламарчук

Поштова адреса
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35, офіс 23г

Телефон
+380 (95) 117-34-36

Редакція zu@health-ua.com
Відділ передплати ... podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

Газету надруковано у типографії
ТОВ «ГАЛЬВЕС ТРЕЙД»
03040, м. Київ, вул. Ломоносова, буд. 8

Підписано до друку:
квітень 2025 р.

Замовлення № 0300425

Загальний наклад – 12 750 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні виробни та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою ❶ містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою ❶ призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2025 РІК!

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на видання
«Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»
ви можете:

- через редакцію, написавши листа на адресу **podpiska@health-ua**
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти»
https://peredplata.ukrposhta.ua
- у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства



Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати:
• на півріччя – 532 грн
• на 1 рік – 1044 грн

- Для редакційної передплати на видання необхідно:
- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку; при оплаті у призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
 - надіслати адресу доставки у зручний для вас спосіб:
- поштою «Видавничий дім «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
- електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA 253510050000026007628853200
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005
Платник: П.І.Б.
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Переплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» (передплатний індекс – 37633)	 місяців (2025 р.)	

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

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA 253510050000026007628853200
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005
Платник: П.І.Б.
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Переплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» (передплатний індекс – 37633)	 місяців (2025 р.)	

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

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Біфрен®

СПОКІЙ ЗА ЯСНОЇ ГОЛОВИ

ЗАСПОКОЮЄ

Усуває психоемоційне напруження,
тривожність, страх¹

ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

Стимулює пам'ять
та розумову діяльність¹

Не викликає в'ялості
та сонливості¹

НОВИНКА

Біфрен® 60 капсул



Біфрен® № 60, курс терапії:
до 2-3 тижнів

Спосіб прийому:
по 1-2 капсули 3 рази на добу¹

1. Адаптовано з інструкції для медичного застосування лікарського засобу БІФРЕН®. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу БІФРЕН®. **Склад:** 1 капсула містить фенібуту 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Інші психостимулятори та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X22. **Фармакологічні властивості.** Ноотропи також називають психометаболічними стимуляторами, оскільки вони сприятливо впливають на обмінні процеси в головному мозку. Фенібут є похідним γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) та бета-фенілетиламіну і має як ноотропну активність, так і анксиолітичну (транквілізуючу) активність, характерну для похідних ГАМК; не впливає на холіно- та адренорецептори. Фенібут зменшує неспокій, тривогу, страх і покращує сон, тому лікарський засіб можна застосовувати для лікування неврозів, а також перед операцією. Він не чинить протисудомної дії. Фенібут значно зменшує прояви астенії та вазовегетативні симптоми, включаючи головний біль, відчуття тяжкості в голові, порушення сну, дратівливість, емоційну лабільність та підвищує розумову працездатність. Фенібут покращує психологічні параметри – увагу, пам'ять, швидкість і точність сенсорних рухових реакцій. З точки зору антиастенічної активності (втома, стомлюваність, гіподинамія, психічна та фізична астенія), фенібут більш активний, ніж пірацетам. **Показання.** Астенічні та тривожно-невротичні стани: неспокій, страх, тривожність; безсоння, нічний неспокій у людей літнього віку; профілактика стресових станів перед операціями. Хвороба Мен'єра та запаморочення, пов'язані з дисфункцією вестибулярного аналізатора різного походження. Профілактика кінетозу (специфічний стан, що характеризується нудотою, блюванням, прострацією та вестибулярною дисфункцією, спричиненими перебуванням у рухомому об'єкті, такому як корабель чи літак). Заїкання, тики у дітей віком від 8 років до 14 років. Як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Період вагітності та годування грудьми. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, набряк язика; сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зниженні дози, вираженість побічної дії зменшується); нудота (на початку лікування); гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Фарма Старт». Р. п. № UA/12087/01/01.

Представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бульв. В. Гавела, б. 8.

 **acino**

Досвід застосування фенібуту в клінічній практиці: механізми дії, переваги й безпека

Стрес, постійні переживання за здоров'я й життя своє та близьких... Обстріли, повітряні тривоги, загибелі та поранення українців – військових і цивільних – тримають у постійній напрузі. Адже небезпека поруч, і варто завжди бути наготові. Попри все, сон залишається базовою потребою людини, як їжа та вода. Надзвичайно важливо спати регулярно та принаймні сім годин на добу. Однак часто тривожність і стрес не дають заснути. Своєю чергою на тлі поганого сну виникає підвищений ризик розвитку хронічних патологій, як-то цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, інсульт, гіпертонія, ожиріння, автоімунні порушення, психічні розлади. Зокрема, поширеність тривожних розладів у сучасному суспільстві важко переоцінити. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), приблизно 264 млн людей у світі страждають на тривожні розлади, що робить їх однією із найпоширеніших проблем психічного здоров'я. Тому пошук ефективних седативних, анксиолітичних засобів наразі актуальний як ніколи.

Фенібут (β-феніл-γ-аміномасляної кислоти гідрохлорид) – це депресант центральної нервової системи (ЦНС) з унікальним профілем фармакологічної дії. Він використовується у клінічних умовах для лікування таких станів, як тривога, безсоння та інших неврологічних розладів.

За хімічною будовою фенібут є модифікованою формою γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) – основного гальмівного нейромедіатора в мозку. ГАМК відіграє вирішальну роль у зниженні збудливості нейронів, що своєю чергою сприяє регулюванню настрою, зниженню тривожності та покращенню сну. Однак сама ГАМК не може легко подолати гематоенцефалічний бар'єр, що обмежує її прямий вплив на функцію мозку.

Щоб усунути дані обмеження, фенібут був синтезований шляхом додавання фенільного кільця до молекули ГАМК. Це дозволяє їй ефективніше долати гематоенцефалічний бар'єр. Далі фенібут зв'язується із ГАМК-рецепторами, зокрема ГАМК_B-рецепторами, що зумовлює седативні, анксиолітичні та міорелаксантні ефекти. Крім того, за даними деяких досліджень, фенібут може модулювати активність дофамінових рецепторів, що сприяє поліпшенню настрою (Bartholdi, 2025).

Вплив фенібуту на мозок

Вплив фенібуту на мозок можна розділити на дві основні категорії. Насамперед це анксиолітична і седативна дія: шляхом посилення ГАМК-ергічної активності препарат зменшує тривогу, сприяє розслабленню і покращує якість сну. Ці ефекти роблять його популярним серед пацієнтів, які шукають полегшення від соціальної, генералізованої тривоги або безсоння. Крім того, це когнітивна й ноотропна дія: на додаток до заспокійливих властивостей фенібуту, деякі повідомлення свідчать про покращення когнітивних функцій, як-то підвищення концентрації уваги, пам'яті та мотивації. Ці ноотропні ефекти, ймовірно, пов'язані з модуляцією препаратом дофамінових шляхів, а також його здатністю зменшувати тривогу та психічне напруження, що може опосередковано підвищувати когнітивну діяльність.

P. Chan (2024) в огляді літератури детально розглянув ноотропний вплив фенібуту, а також як саме механізм його дії втілюється у клінічних ефектах. Потенціал фенібуту як ноотропу полягає в його здатності зменшувати тривогу, покращувати настрій і когнітивні функції в умовах стресу або розумової втоми. Хоча цей препарат не вважається традиційним ноотропом, його вплив на настрій і тривогу може створити середовище для оптимізації когнітивних функцій.

Ноотропні переваги фенібуту

Основні ноотропні переваги фенібуту включають:

- 1. Зменшення тривожності.** Фенібут використовується як анксиолітик. Зв'язуючись із рецепторами ГАМК_B, він допомагає знизити надмірне збудження нейронів, що сприяє відчуттю спокою та зменшенню проявів тривоги. Таке зниження рівня тривожності може поліпшити когнітивні здібності, особливо у стресових ситуаціях.

- 2. Поліпшення настрою.** Потенційний вплив фенібуту на рецептори дофаміну може сприяти покращенню настрою та зменшенню відчуття пригніченості. Деякі пацієнти повідомляють, що після його приймання почуваються більш позитивними, мотивованими та соціально залученими.

- 3. Покращення якості сну.** Седативні властивості фенібуту можуть допомогти людям, які борються із безсонням або поганою якістю сну. Кращий сон також опосередковано підвищує когнітивні функції, консолідацію пам'яті та загальну розумову працездатність.

- 4. Підвищення когнітивних функцій в умовах стресу.** Заспокійливий ефект фенібуту сприяє покращенню когнітивних функцій у разі стресу високого рівня. Наприклад, люди, які відчувають соціальну тривогу або тривогу стосовно продуктивності, повідомляють, що приймання препарату дозволяє їм залишатися спокійними та зосередженими; це допомагає у прийнятті рішень і поліпшує ясність розумової діяльності.

- 5. Збільшення соціальної впевненості.** Фенібут допомагає пацієнтам почуватися більш розслабленими та соціально впевненими, особливо в ситуаціях, які зазвичай викликають тривогу, як-то публічні виступи чи соціальні взаємодії. Цей підвищений комфорт може поліпшити спілкування, міжособистісні стосунки та загальну соціальну ефективність.

- 6. Підвищення стійкості до стресу.** Здатність фенібуту зменшувати як психічний, так і фізичний стрес може покращити загальну стійкість до стресу. Зниження рівня кортизолу та мінімізація наслідків хронічного стресу допомагають пацієнтам залишатися спокійними та зосередженими у складних умовах, сприяють довгостроковому поліпшенню когнітивного здоров'я та емоційного благополуччя.

Безпека застосування фенібуту

Останнім часом ширяться дискусії щодо безпеки застосування фенібуту. Здебільшого ці повідомлення стосуються неконтрольованого обігу препарату через мережу інтернет.

Із метою уникнути спекуляцій та зловживань, E. Kupats et al. (2020) узагальнили наявну інформацію щодо повідомлень про випадки залежності та інтоксикації фенібуту, а також дані з безпеки, отримані у процесі клінічних досліджень. Автори включили 14 звітів про випадки залежності та інтоксикації (16 пацієнтів) та проаналізували 11 клінічних випробувань фенібуту (583 пацієнти). Клінічні симптоми у звітах про побічні ефекти включали серцево-судинні порушення, безсоння, тривогу і збудження, галюцинації та пригнічений рівень свідомості. Тут слід взяти до уваги, що у перелічених випадках дози, які застосовувалися (0,5–100 г/добу), були значно вищими за рекомендовану добову дозу (0,25–2 г/добу).

Аналіз несприятливих явищ фенібуту, описаних у клінічних дослідженнях, показав, що вони спостерігалися лише у 5,66% пацієнтів, а найпоширенішим була сонливість (1,89%). Поточний систематичний огляд надає переконливі докази того, що в терапевтичних дозах фенібут безпечний і добре переноситься із незначними побічними ефектами.

Вельми цікавою у контексті подальших досліджень і потенційних сфер застосування фенібуту є

робота E. Vavers et al. (2016) «Нейропротекторні ефекти R-фенібуту після вогнищевої ішемії головного мозку». Слід зазначити, що R-фенібут (3R)-феніл-4-аміномасляна кислота) є оптично чистою та фармакологічно активною формою рацемічного фенібуту, котрий є агоністом рецептора ГАМК_B та α₂-δ-субодиниці ліганду потенціалзалежних кальцієвих каналів. Метою даного дослідження було перевірити вплив R-фенібуту на моторні, сенсорні і тактильні функції та гістологічні результати у шурів після транзиторної оклюзії середньої мозкової артерії (СМА).

У цьому дослідженні оклюзію СМА індукували введенням філаменту (f-CMA) або мікроін'єкцією ендотеліну-1 (ET1-CMA) у самців шурів. R-фенібут вводили у дозах 10 і 50 мг/кг протягом 14 днів при f-CMA або 7 днів при ET1-CMA. Для оцінки сенсорної, тактильної та пропріоцептивної функцій використовували тести вібрації на розміщення кінцівок. Кількісну зворотно-транскриптазну полімеразну ланцюгову реакцію застосовували для виявлення експресії генів нейротрофічного фактора мозку та фактора росту ендотелію судин у пошкодженій півкулі мозку. Як f-CMA, так і ET1-CMA призводили до статистично значущих порушень сенсомоторної функції та інфаркту мозку.

За результатами, R-фенібут у дозі 10 мг/кг значно покращував гістологічні результати на 7-й день у моделі ET1-CMA. Лікування R-фенібуту по 50 мг/кг суттєво зменшувало об'єми ураження мозку в ушкодженій півкулі як при f-CMA, так і при ET1-CMA. У тварин, які отримували R-фенібут, спостерігалася тенденція до відновлення тактильної та пропріоцептивної стимуляції при виконанні тесту вібрації на розміщення кінцівок. Після лікування R-фенібуту у дозі 50 мг/кг у пошкодженій півкулі мозку було виявлене статистично значуще підвищення експресії генів нейротрофічного фактора мозку та фактора росту ендотелію судин.

Таким чином, у сукупності отримані дані свідчать про нейропротекторну активність R-фенібуту в експериментальних моделях інсульту. Ці ефекти можуть бути пов'язані з модулювальним впливом препарату на ГАМК_B-рецептори та α₂-δ-субодиницю потенціалзалежних кальцієвих каналів.

Одним із найвідоміших і найпопулярніших лікарських засобів, що містять фенібут, на вітчизняному фармацевтичному ринку є **Біфрен®** компанії Asino (у вигляді капсул по 0,25 г фенібуту). Біфрен® повністю відповідає усім світовим стандартам якості та при цьому є одним із найдоступніших препаратів фенібуту в Україні. Його середня добова доза становить 0,75–1,5 г, курс лікування – 4–6 тижнів із можливістю повторення за потреби 2–3 рази на рік (Бурчинський, 2020).

Ефективність і безпеку Біфрену вивчали у національному дослідженні БАЛАНС, метою якого було оцінити поширеність психосоматичної патології серед хворих. Загалом було залучено 25 168 пацієнтів терапевтичного профілю (36,8% – чоловіки), котрі страждали на нейроциркуляторну дистонію, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця. Після обстеження було встановлено, що 78% осіб потребували застосування протитривожного препарату; їм було призначено Біфрен® у дозі 250 мг 2–3 рази на добу протягом 20–30 діб. Після завершення лікування переважна більшість пацієнтів (98%) відзначила суттєве зменшення психоемоційних порушень (Морозова, 2021).

Отже, продемонстровано доцільність призначення препарату Біфрен® як монотерапії, а також включення його до схем лікування всіх основних форм патологій, за яких показане застосування фенібуту.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

UA-BIFR-PUB-032025-148

①

3

Деякі периферичні причини запаморочення: перебіг, діагностика й лікування

Восени минулого року відбувся цикл майстер-класів у онлайн-форматі «Мультидисциплінарний підхід до проблемних питань неврології та психіатрії: нові стратегії лікування». На одній із зустрічей розглядалися гострі й невідкладні стани у психіатрії та неврології. Про деякі периферичні причини запаморочення – їх характеристики й перебіг, а також особливості діагностики та лікування – розповів Михайло Михайлович Орос, д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету.

Характеристики запаморочення

Професор зазначив, що пацієнти часто скаржаться на порушення рівноваги, в більшості випадків маючи на увазі запаморочення. Скарги можна розділити на чотири категорії: справжнє запаморочення (до 50%), пресинкопальний стан (людина відчуває, що зараз втратить свідомість), відчуття «туману» в голові, похитування.

Справжнє запаморочення – відчуття руху свого тіла у просторі або предметів довкола себе, що зазвичай супроводжується порушенням рівноваги. Справжнє запаморочення буває периферичного або центрального генезу. До периферичних уражень належать доброякісне пароксизмальне позиційне запаморочення (близько 35-45%), хвороба Мен'єра (ХМ), вестибулярний нейроніт (ВН), лабіринтит, травма лабіринту, перилімфатична фістула, сифіліс, акустична невринома. Також причиною розвитку такого запаморочення може бути застосування ототоксичних ліків. Центральні ураження включають гостре порушення мозкового кровообігу, хвороби мозочка, синдром задньо-нижньої мозочкової артерії, пухлини мосто-мозочкового кута, епілепсію, первіальні запаморочення, розсіяний склероз, вестибулярну форму мігрені (Murphy et al., 2022).

Клінічні тестування при запамороченнях

При діагностуванні запаморочення необхідне ретельне обстеження хворих із проведенням різних тестувань та консультацій вузьких фахівців для визначення природи цього стану (Neuhauser, 2016). У пацієнтів із порушенням рівноваги для оцінки спонтанного ністагму використовують окуляри Френзеля (+20D). За допомогою цього оглядового інструменту лікар може точно проаналізувати рухи очей і виявити, чи пошкоджений орган рівноваги.

Фістульну пробу за допомогою пневматичного вушного дзеркала Зігеля (Siegel's speculum) із застосуванням контрольованого тиску повітря виконують для виявлення пошкоджень периферичної вестибулярної системи (внутрішнього вуха). Калоричний тест зазвичай проводять для діагностування запаморочення центрального генезу шляхом стимуляції зміною температури переважно в латеральному півколовому каналі. Після введення у слуховий канал теплої чи холодної води в нормі виникає ністагм, відсутність якого є ознакою зниження рівня збудливості аналізатора (Whelan, 2023). Ще одним методом дослідження є обертова проба із використанням крісла Барані (Barany rotation chair test). Цей спеціальний стілець слугує для оцінки функціонального стану вестибулярної системи (Кириченко та співавт., 2021).

Відеоністагмографія – вид обстеження, що базується на реєстрації руху очних яблук та визначає функціональний стан і рівень ураження вестибулярного аналізатора. Особливостями цього методу є фіксація спонтанного та експериментального ністагму й можливість порівняння з обох боків його сили та тривалості (Noreikaite et al., 2024).

Вестибулярний нейроніт

Як зауважив пан Орос, ВН являє собою причину запаморочення периферичного генезу. Це порушення супроводжується ураженням вестибулярного нерва із подальшою появою запаморочення, часто спонтанного. Зазвичай ВН настає раптово й ізолювано, відбувається повне або часткове пригнічення вестибулярної функції одного з лабіринтів. Захворювання рідко супроводжується ураженням слуху. В основі етіології ВН у більшості випадків лежить вірусне ураження вестибулярного нерва, зокрема вірусом простого герпесу типу 1 (який зазвичай перебуває в організмі у латентній формі та активізується при зниженні імунітету) (Furman, Martin, 2008).

Основні клінічні прояви ВН (Smith et al., 2023):

- гостре спонтанне запаморочення;
- нудота, блювання;
- постуральний дисбаланс.

Прояви ВН зазвичай посилюються під час рухів голови і знижуються при її фіксації з закритими очима. Симптоми поступово слабшають протягом наступних днів. У гострій фазі ВН проявляється спонтанним горизонтальним ротаторним ністагмом, спрямованим в один бік. При цьому швидкий компонент ністагму спрямований у протилежний бік. У гострій фазі прояви ВН знижуються за візуальної фіксації. Серед ускладнень даної патології – осцилопсія та постуральний дисбаланс м'язів (Jeong et al., 2013).

Діагностування ВН передбачає оцінку клінічних даних та результатів обстеження. Воно може включати виконання проби Дікса – Холпайка для виключення доброякісного пароксизмального позиційного запаморочення, аналіз ністагму за допомогою електро- й відеоністагмографії, калоричний тест, контрастну магнітно-резонансну томографію (Furman, Martin, 2008; Noreikaite et al., 2024). Окрім того, необхідно провести диференційну діагностику, щоб виключити мозочковий інсульт, інсульт через закупорювання внутрішньої слухової (лабіринтної) артерії, автоімунний лабіринтит, ХМ тощо.

Лікування ВН передбачає застосування кортикостероїдів (метилпреднізолону), протівірусних (валацикловіру), антигістамінних засобів, вестибулярну реабілітацію та адекватну ранню мобілізацію пацієнта (Hidayati et al., 2022; Tokle et al., 2020).

Хвороба Мен'єра

ХМ є ще однією причиною запаморочення периферичного походження. Але коли саме слід вживати термін «хвороба Мен'єра», а коли – «синдром Мен'єра»? За словами Михайла Михайловича, діагноз ХМ встановлюють у випадках, коли етіологія недуги неясна. Якщо ж відомо, що такий стан пацієнта є наслідком, наприклад, вертебробазиллярної недостатності, йдеться про синдром Мен'єра.

До ймовірних причин ХМ належать: алергія, інфекції, імунні (зокрема, автоімунні) впливи, дисбаланс функціонування вегетативної нервової системи, розлади васкуляризації, дегенерація елементів внутрішнього вуха й порушення його гомеостазу внаслідок змін активності клітин (апудоцитів), які продукують біогенні аміни та пептидні гормони (Hauser, 2021). Крім того, ХМ може розвинути внаслідок травмувань черепа, порушення водно-сольового обміну (наприклад, за тривалого застосування кортикостероїдів), травм під час санаційних операцій і слухополіпшувальних втручань, змін артеріального тиску (частіше гіпотонії), стресів, конфліктних ситуацій тощо.

Класичними ознаками ХМ є періодичні напади вестибулярної декомпенсації, які супроводжуються (Mohseni-Dargah et al., 2023):

- нападоподібним запамороченням із нудотою, блюванням та порушенням рівноваги;
- прогресувальним зниженням слуху (здебільшого одностороннім);
- шумом у вухах, що не зникає за перетискання сонної артерії;
- вегетативними розладами.

Напади системного запаморочення тривають від 20 хв до 12 год. Згодом настає період ремісії, що може мати різну тривалість: від декількох днів до року.

Окрім того, ХМ характеризується спонтанним горизонтально-ротаторним ністагмом, падінням у позі Ромберга, що, як і при лабіринтиті, скеровані в бік повільного компонента ністагму. При поворотах голови у бік ністагму напрямки падіння змінюється.

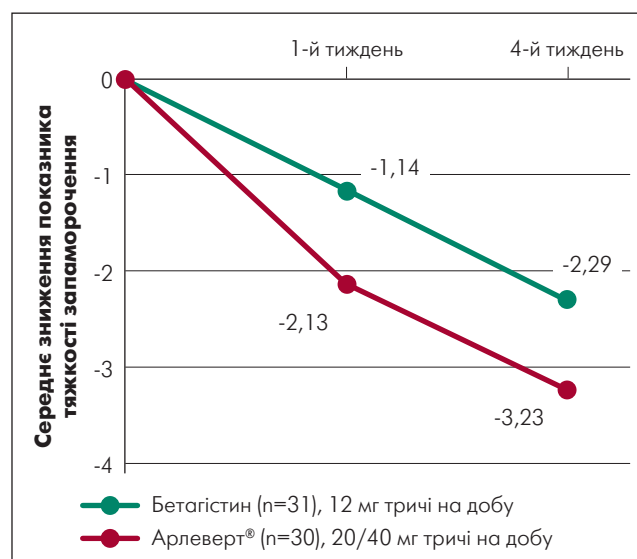


Рисунок. Переваги препарату Арлеверт® порівняно із бетагістином щодо зменшення тяжкості запаморочення в пацієнтів із ВН

Адаптовано за A. W. Scholtz et al. (2012)



М.М. Орос

Діагностика ХМ включає проведення аудіометрії, що допомагає виявити можливі втрати слуху або інші аудіологічні проблеми. Під час дослідження в осіб із ХМ визначається здебільшого горизонтальна, рідше – висхідна або дещо низхідна крива без кістково-повітряного «розриву» (Belinchon et al., 2011). При виконанні калоричного тесту в пацієнтів із ХМ зазвичай констатується гіпорексія (Cerchiai et al., 2019).

Лікування ХМ передбачає використання фармакологічних препаратів. Для нівелювання проявів запаморочення при ХМ насамперед призначають антигістамінні засоби. Вестибулярні супресори можуть застосовуватися для усунення гострих нападів. За певними даними, ефективність стероїдів при ХМ становить 60-80%, діуретиків – 30-60%, вазоактивних ліків – 30%, аміноглікозидів (інтратимпанальних ін'єкцій) – 70-90% (Tasikowska et al., 2010). Неабияке значення має дотримання дієти: обмеження вживання рідини, солі, прянощів, а також лікувальна гімнастика. Крім того, при ХМ інколи застосовують терапію позитивним тиском за допомогою пристрою Meniett.

У разі неефективності консервативного лікування вдаються до хірургічних втручань, як-то дренування ендолімфатичного мішка, що застосовується за збереженого слуху з ураженого боку (ефективність – 50-70%), та селективна невроектомія вестибулярного нерва (ефективність – 80-90%) (Tasikowska et al., 2010).

Фармакотерапія у пацієнтів із запамороченням

У контексті медикаментозного лікування запаморочення доповідач виділив препарат Арлеверт® (Berlin-Chemie), що містить фіксовану комбінацію дименгідринату (40 мг) та цинаризину (20 мг). Продемонстровано ефективність Арлеверту щодо зменшення проявів запаморочення й усунення вегетативних симптомів за рахунок декількох механізмів дії його компонентів (Swain, 2020).

Дименгідринат – антигістамінний засіб з антихолінергічними властивостями. Це блокатор H₁-гістамінових та ацетилхолінових рецепторів, що проникає через гемато-енцефалічний бар'єр і впливає на центральні структури стовбура головного мозку, блокуючи холінорецептори та пригнічуючи передачу сигналів у вестибулярних і вегетативних ядрах. Завдяки цим властивостям препарат чинить протиблювотну дію та усуває центральне запаморочення. Своєю чергою цинаризин – селективний антагоніст H₁-рецепторів кальцію та гістаміну, що запобігає гострим нападам периферичного запаморочення або зменшує їх тяжкість, а також нівелює вегетативну симптоматику, як-то шум у вухах, нудота і блювання (Scholtz et al., 2019; Kirtane, 2019).

Ефективність і сприятливу переносимість фіксованої комбінації цинаризину та дименгідринату при лікуванні запаморочення підтверджено даними доказової медицини. Так, задоволеність хворих терапією препаратом Арлеверт® сягала 98%, а рівень побічних явищ при його застосуванні був порівнянним із таким за терапії іншими ліками, зокрема бетагістином, або навіть нижчим (Schremmer et al., 1999). Окрім того, в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з участю пацієнтів з одностороннім ВН Арлеверт® достовірно перевершував бетагістин, сприяючи усуненню вегетативних симптомів та зменшенню тяжкості запаморочення на 87% вже на першому тижні; при цьому ефект зберігався на четвертому тижні лікування (рисунок) (Scholtz et al., 2012).

Спікер підкреслив, що використання Арлеверту допомагає запобігти поширенню на тлі запаморочення інвалідизації пацієнтів, що асоційована із високим ризиком падінь і травмувань. Препарат сприяє зменшенню тяжкості запаморочення, поліпшенню рівноваги й, відповідно, стану хворих, що дозволяє їм залучатися до вестибулярної реабілітації та лікувальної фізкультури, які є важливими заходами для осіб із ХМ.

Таким чином, переваги препарату Арлеверт® полягають у нівелюванні проявів запаморочення і вегетативних симптомів, а також запобіганні виникненню рецидивів та інвалідизації пацієнтів. Це сприяє їх швидкому відновленню та поверненню до нормального життя.

Підготувала Олена Коробка

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

Синдром обструктивного апное сну як фактор ризику когнітивних розладів

Справа розумних – передбачати біду, поки вона не прийшла...

Давньогрецький мудрець Піттак

Близько 40% випадків деменції пов'язано із потенційно модифікованими факторами ризику, як-то цукровий діабет, артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, відсутність фізичної активності, депресія, куріння, низький рівень освіти й соціальних контактів, зниження слуху, надмірне вживання алкоголю та забруднене повітря [1]. Останніми роками підвищену увагу приділяють виявленню нових зворотних чинників ризику когнітивних розладів (КР). У цьому контексті розглядаються розлади сну, зокрема синдром обструктивного апное сну (СОАС). У численних клінічних та експериментальних дослідженнях підтверджено двонаправлений зв'язок порушень сну та КР. З одного боку, проблеми зі сном підвищують ризик розвитку КР, з іншого – можуть бути ранніми проявами нейродегенеративних захворювань. Висока поширеність розладів сну в літніх осіб підкреслює важливість їх врахування як фактора ризику КР у цієї категорії пацієнтів [2].

Поширеність та характеристики СОАС

СОАС – найпоширеніша у популяції форма порушень дихання уві сні, яка часто залишається не діагностованою. Цей стан характеризується наявністю хропіння, періодично повторюваним частковим або повним припиненням дихання під час сну, достатньо тривалим, щоб призвести до зниження рівня кисню у крові, збудження кори головного мозку, грубої фрагментації сну, переривчастої гіпоксемії та симпатикотонії, що погіршує якість сну та знижує функціонування у денний час [3]. СОАС діагностують у разі, якщо епізоди апное тривають понад 10 с, а кількість епізодів порушення дихання за 1 год сну (індекс апное/гіпопное – ІАГ) більша або дорівнює 5. Легкий ступінь тяжкості СОАС визначає ІАГ від 5 до 14, помірний – від 15 до 29 і тяжкий – від 30 і більше епізодів за годину [4]. Об'єктивна діагностика СОАС можлива лише після проведення дослідження сну – полісомнографії, респіраторного чи кардіореспіраторного моніторингу.

Поширеність СОАС становить 5-7% у загальній популяції віком від 30 років. На тяжкі форми захворювання страждають близько 1-2% населення [5].

Нині СОАС розглядають як незалежний фактор ризику значної кількості серцево-судинних захворювань (ССЗ). Давно доведено зв'язок між СОАС та АГ [6]. У деяких дослідженнях відзначено вищу частоту ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, інсульту та цукрового діабету 2-го типу в пацієнтів із порушеннями дихання під час сну [7, 8]. Адекватне лікування СОАС супроводжується зниженням захворюваності та смертності від ССЗ і чинить позитивний вплив на їх перебіг [9].

СОАС є мультифакторним захворюванням: анатомічні особливості, що призводять до звуження верхніх дихальних шляхів (ВДШ), ожиріння, вік і генетичні чинники впливають на розвиток СОАС.

У фізіологічному дихальному циклі вдих починається після того, як діафрагма та допоміжна дихальна мускулатура підвищують від'ємний внутрішньогрудний тиск, впускаючи повітря у грудну клітку. Негативний внутрішньогрудний тиск спричиняє спадіння ВДШ. Щоб протистояти колапсу дихальних шляхів, через центральний дихальний центр активуються м'язи-дилататори глотки. Час після видиху і до початку вдиху, ще до того як дилататори глотки відкриють просвіт ВДШ, є найбільш уразливим для колапсу [10].

Механорецептори, розташовані у носо-, рото-, гортаноглотці, грудній стінці, передають у головний мозок інформацію про тиск, потік повітря, температуру та м'язовий тонус. Під час епізодів апное/гіпопное дистальні рецептори у ВДШ реагують на обструкцію та отримують інформацію про зміну тиску. Рецепторні порушення можуть мати первинний і вторинний характер.

Первинний сенсорний дефіцит проявляється тим, що у деяких осіб чутливість механорецепторів від початку знижена. Вважається, що вторинний рецепторний дефіцит розвивається внаслідок хропіння і пошкодження периферичних рецепторів.

Ураження рухових нейронів ВДШ також може відігравати роль у виникненні СОАС [11]. Під час неспання у пацієнтів із СОАС м'язи-дилататори глотки тримають м'які тканини ВДШ у тонусі, запобігаючи їх спадінню. Під час сну напруження цих м'язів помітно знижується, і дихальні шляхи не завжди можуть протистояти негативному внутрішньогрудному тиску, через що розвивається колапс. Є дві основні групи м'язів, що підтримують глотку у відкритому стані: підборідно-язиковий м'яз і м'язи м'якого піднебіння. Вони ж призводять до колапсу ВДШ при зниженому м'язовому тонусі або дискоординації м'язів глотки під час сну [12]. Хворі можуть мати також супутні патології, що впливають на функціональний стан м'язів, наприклад, нейром'язові захворювання. На тлі СОАС, під дією вібрації та травматизації у м'язах, розвиваються набряк і запалення, внаслідок чого стається надмірне утворення сполучної тканини [13].

R.B. Fogel et al. (2001), порівнявши активацію м'яза підборіддя під час неспання у хворих на СОАС та здорових осіб, виявили, що у перших він більш реактивний [14]. Імовірно, це є проявом компенсаторного механізму в пацієнтів із СОАС, що підтримує відкритим просвіт ВДШ під час неспання. Вужчі та схильніші до спадіння дихальні шляхи осіб із СОАС потребують більшої активності дилататорів глотки для підтримання просвіту дихальних шляхів під час неспання [15].

Виникнення епізоду апное/гіпопное веде до зниження рівня сатурації крові, що спричиняє ЕЕГ-активацію та збільшує тонус м'язів ВДШ. Ці події проявляються виникненням α -ритму, характерного для неспання, та часто провокують перехід із глибоких фаз сну в більш поверхневі. Це особливо актуально для фази сну зі швидким рухом очей, коли м'язовий тонус максимально ослаблений, а порушення дихання найбільш виражені. За тривалого СОАС спостерігається редукція подібних активацій мозку, що збільшує тривалість і кількість епізодів апное/гіпопное [16].

Існує низка досліджень, присвячених вивченню збудливості головного мозку при СОАС. В одній із методик для її вимірювання використовували викликані потенціали (ВП), пов'язані з диханням, тобто відповіді кори головного мозку на зростаюче навантаження, викликане посиленою дихальною екскурсією. Такі ВП застосовували для опису й порівняння активації головного мозку в різних фазах сну і під час неспання. Вчені дійшли висновку, що у пацієнтів із СОАС під час епізодів апное/гіпопное потрібна сильніша дихальна екскурсія для виникнення активації головного мозку. Також дана категорія хворих демонструє слабшу відповідь головного мозку на оклюзію дихальних шляхів порівняно зі здоровими особами [17]. В іншому дослідженні було відзначено зниження амплітуди відповідних сигналів кори головного мозку при оклюзії ВДШ у хворих на СОАС [18]. Таким чином, СОАС послаблює захисні механізми організму, спрямовані на підтримання нормального дихання під час сну.

Іншим механізмом, що гальмує своєчасне відкриття ВДШ у відповідь на епізод порушення дихання, є інтермітувальна гіпоксія, яка розвивається на тлі епізоду апное/гіпопное уві сні. Високі концентрації вуглекислого газу в крові збільшують чутливість хеморецепторів, що спричиняє подальше гальмування сигналу, який передають у дихальний центр, унаслідок чого просвіт дихальних шляхів своєчасно не відкривається [19].



С.М. Стаднік

Вплив СОАС на когнітивні функції

СОАС призводить до стійких змін у роботі головного мозку на рівні ушкодження судин та апоптозу, що запускає порушення когнітивних функцій (КФ) [20]. Перший механізм, що розглядається в межах цього підходу, – оксидативний стрес внаслідок хронічної інтермітувальної гіпоксії, який спричиняє загибель клітин і когнітивну дисфункцію. Другий механізм охоплює вплив порушень газового складу крові та гомеостазу головного мозку (через фрагментацію сну та/або циклічні коливання газового складу крові) на функціонування лобних відділів і гіпокампа, що призводить до зниження пам'яті й, особливо, виконавчих функцій.

Як патогенетичні механізми, що визначають порушення КФ у пацієнтів із СОАС, розглядаються інтермітувальна гіпоксія, з одного боку, і фрагментація природного сну – з іншого. Зміни структури та якості сну, порушення локального мозкового кровообігу, нейромедіаторний зсув, клітинний окисно-відновний статус можуть робити власний внесок у порушення КФ в осіб із СОАС [21-24]. Важливим питанням є зворотність КФ у пацієнтів із СОАС. У метааналізах і систематичних оглядах є дані щодо позитивного впливу терапії апное на когнітивний та неврологічний статус хворих [25, 26].

Пацієнти із СОАС мають неспецифічні скарги, як-то сон, що не освіжає, денна сонливість, відчуття втоми та розбитості протягом дня, зниження уваги, пам'яті, працездатності. При цьому такі симптоми, як хропіння та/або зупинка дихання під час сну зі слів оточуючих, пробудження із відчуттям затримки дихання, нестачі повітря або задухи, на жаль, часто не беруться до уваги.

Хронічне порушення нормальної структури сну із чергуванням повільної та швидкої фаз призводить до порушень процесів консолідації пам'яті. Встановлено, що респіраторні події, які відбуваються під час REM-сну, чинять значний негативний вплив на когнітивне здоров'я, навіть за легкого ступеня СОАС [27, 28]. Уві сні швидкість елімінації патологічного амілоїдного білка (А β) зростає на понад 60% порівняно зі станом неспання [29]. При СОАС порушується функціонування глімфатичної системи мозку і, відповідно, знижується елімінація патологічних білків, зокрема А β і тау-білка. Окрім того, є докази, що СОАС пов'язаний із відкладенням А β , зменшенням об'єму мозку й метаболізму в префронтальних та острівцевих ділянках [30-32].

У низці досліджень вказано на вищі концентрації маркерів запалення у крові (як-от С-реактивний білок, цитокіни та молекули адгезії) у пацієнтів із СОАС, які корелюють із тяжкістю захворювання. Гіпоксія та оксидативний стрес при СОАС спричиняють збільшення вмісту запальних цитокінів у ЦНС. Відзначено високий рівень таких маркерів нейрозапалення, як фактор некрозу пухлини α , інтерлейкіни (IL)-6, IL-8, ICAM, VCAM, селектини.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Останнім часом нейрозапалення розглядають як універсальний патофізіологічний механізм ушкодження мозку при судинних і нейродегенеративних захворюваннях, що, разом з іншими факторами, призводить до когнітивного дефіциту [33-35].

Оклюзія дихальних шляхів при СОАС спричиняє розвиток таких станів, як:

- гіпоксемія;
- гіперкапнія;
- підвищення внутрішньогрудного тиску;
- активація симпатичної нервової системи.

Це супроводжується зниженням церебральної перфузії та мозкового метаболізму глюкози. Своєю чергою переривчаста гіпоксія спричиняє посилення оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції, що зумовлює вироблення активних форм кисню та медіаторів запалення. Ці складні механізми підвищують ризик ССЗ [36, 37].

На сьогодні дані про роль порушень дихання уві сні у когнітивній діяльності варіюють та подекуди суперечливі. Частково це пов'язано із тим, що у дослідженнях для оцінки використовують різні нейропсихологічні методики, а вибірки є неоднорідними; також відрізняється і тяжкість порушень [20]. Крім того, до причин, що ускладнюють аналіз взаємозв'язку СОАС та КФ, відносять урахування або ігнорування: коморбідної патології, тривалості СОАС, статі (для жінок — періоду до або після настання менопаузи), суб'єктивного звіту про стан пацієнтів (сонливість, втома), рівня когнітивного резерву [38].

Когнітивний резерв розглядається як властивість агрегації нейронних мереж, що забезпечують обробку сигналів мозком. Морфологічним субстратом когнітивного резерву є нейронна мережа. Вважають, що в осіб із високим рівнем когнітивного резерву остання організована різноманітніше, ніж за обмеженого шляху нейронних шляхів. Із рівнем когнітивного резерву пов'язують виразність когнітивних дисфункцій за порівнянних ушкоджувальних впливів. Імовірно є те, що достатній когнітивний резерв у будь-якому віці визначає компенсаторні можливості головного мозку у випадку впливу, що пошкоджує його структуру.

У контексті проведеного аналізу розглянемо, як саме впливає наявність СОАС на окремі складові когнітивної поведінки.

Пам'ять

СОАС може впливати на довготривалу (епізодичну) вербальну і зорову пам'ять: відзначається відстрочене зниження якості відтворення стимулів. Відтворення слухомовленневих стимулів страждає разом із порушенням вибіркової сліду, тоді як зорова пам'ять при безпосередньому відтворенні виявляється більш об'ємною [24, 39]. Загалом у пацієнтів із СОАС відзначають нижчі результати тестів на вербальну, ніж зорово-просторову пам'ять порівняно з контрольною групою [40, 41].

Виконавчі функції

Різні аспекти виконавчих функцій схильні до впливу СОАС: перемикання між завданнями, гальмівний контроль, компонент залучення робочої пам'яті, гнучкість мислення [42]. В одному огляді було висунуто припущення, що виконавчі функції є найуразливішим параметром при СОАС [43]. Проте в іншому дослідженні автори не виявили достовірних відмінностей у пацієнтів із СОАС без коморбідних захворювань та групі контролю за результатами тестів, які дають змогу оцінити стан таких компонентів виконавчих функцій, як перемикання, гальмування імпульсних реакцій, збереження й оновлення значущої інформації, виконання подвійного завдання, планування та доступ до довготривалої пам'яті [44]. До цього дослідження було залучено 22 пацієнтів віком 36-65 років із помірним і тяжким ступенем СОАС, індексом маси тіла <26 кг/м², без цукрового діабету, АГ та депресії. Не було виявлено значущої кореляції між ІАГ та результатами тестів на виконавчі функції. Однак середній рівень оксигенації крові корелював із показниками перемикання між завданнями та доступу до довготривалої пам'яті. На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що СОАС (за відсутності коморбідної патології) не супроводжується КР.

Таким чином, дані досліджень є суперечливими, проте більшість вчених схилиються до того, що виконавчі функції вразливі до впливу СОАС [25, 42-45].

Увага

Дані метааналізів і систематичних оглядів свідчать про вплив СОАС на увагу. Огляд ризиків СОАС, пов'язаних із керуванням транспортними засобами, дав поштовх до вивчення процесу уваги в пацієнтів із СОАС [46]. Симулятори водіння давали змогу оцінити якість регуляції довільної уваги [47]. В обстежуваних із СОАС виявляли нижчий показник порівняно із контрольною групою [48, 49]. Відмінності також були зафіксовані за традиційними нейропсихологічними тестами для оцінки уваги [45, 50].

Звертаючись до патогенетичної основи КР при СОАС, дослідники встановили зв'язок між когнітивною дисфункцією загалом і тяжкістю гіпоксії, а також кореляцію між показниками уваги та ступенем фрагментації сну [24].

Що стосується інших КФ, у літературі бракує розгорнутих даних щодо їх схильності до впливу порушень дихання уві сні. Грунтуючись на теорії системної динамічної локалізації вищих психічних функцій, можна припустити їх вторинне залучення.

Депресія

СОАС є незалежним фактором ризику депресії. При цьому пацієнти із СОАС приблизно удвічі частіше страждають на депресію, ніж такі без СОАС [51]. Вважається, що при СОАС до депресії та КР призводять універсальні патофізіологічні механізми [52]:

- церебральна гіперперфузія;
- ендотеліальна дисфункція;
- нейрозапалення.

Чи є депресія в осіб із СОАС раннім маркером нейродегенерації або фактором ризику, який у взаємозв'язку з апное сну сприяє порушенню КФ, залишається актуальним питанням [30]. Слід враховувати, що у пацієнтів із КР, зокрема хворобою Альцгеймера, та депресією такі типові симптоми, як втома, денна сонливість і зниження розумової працездатності можуть перетинатися із симптомами СОАС.

Можливості корекції КР у пацієнтів із СОАС

Безсумнівною є роль терапії СОАС як реальної можливості корекції наявних КР [53]. На сьогодні серед основних підходів до лікування СОАС варто відзначити такі, як:

1. Зменшення маси тіла при ожирінні.
2. СРАР-терапія (постійний позитивний тиск у дихальних шляхах).
3. Внутрішньоротові пристрої.
4. Хірургічна корекція обструкції ВДШ.

Кожний із цих методів має свою сферу застосування та обмеження [54].

За даними метааналізу, при зниженні ваги на 9-18% вдавалося домогтися зменшення ІАГ на 30-75% [55]. Головним недоліком різних дієт, що використовуються для зниження ваги, є її набір після закінчення курсу лікування і, відповідно, повернення дихальних порушень до того ж рівня.

Золотим стандартом лікування СОАС є СРАР-терапія, яка усуває порушення дихання обструктивного характеру під час сну і покращує насичення крові киснем, відновлює архітектоніку сну. Показано, що вона може відтермінувати вік дебюту, зменшити виразність КР та сповільнити їх прогресування [56]. Відзначено позитивний вплив СРАР-терапії на структурні та функціональні церебральні зміни, зокрема на зменшення концентрації маркерів нейрозапалення та поліпшення перфузії мозку [57, 58]. Ефект даної методики може бути малопомітним у пацієнтів із виразною деменцією. Проте в осіб із легкими та помірними КР СРАР-терапія здатна поліпшити клінічну картину: зменшити денну сонливість, підвищити КФ і якість життя, знизити ризик ССЗ [59-61]. Особливо СРАР-терапія покращує загальні КФ: увагу, конструктивні здібності, функцію лобної частки, довготривалу і зорову пам'ять та швидкість обробки інформації [62, 63].

За правильного підбору тиску повітря ефективність цього методу вкрай висока — пацієнт практично відразу відчуває зникнення сонливості, ранкового головного болю, перестає задихатися, зникає ніктурія. Із плином часу відзначаються позитивні зрушення лабораторних

(як-то рівень соматотропного гормону, інсуліну, катехоламінів і глюкокортикоїдів) та інструментальних (рівня артеріального тиску [АТ]) показників [64].

Недоліком такої терапії є її «підтримувальний», а не оздоровчий характер — за кілька днів після припинення застосування приладу всі симптоми та прояви СОАС поновлюються. Тому пацієнти мають використовувати прилад протягом усього життя, 5-7 разів на тиждень, щонайменше чотири години за ніч. Дотримання подібного режиму позначається на позитивних результатах лікування.

Розглянемо клінічний випадок, що показує значення СОАС у розвитку КР.

Клінічний випадок

Пацієнт, 50 років, скаржився на головний біль у потиличній ділянці (частіше вранці), мерехтіння «мушок» перед очима при підвищенні АТ до 180/110 мм рт. ст., хрипіння і зупинку дихання уві сні (зі слів дружини), часте нічне сечовипускання (до трьох разів за ніч), неосвіжаючий сон, денну сонливість і зниження працездатності. Також чоловік відзначав погіршення пам'яті на поточні події, неухильність, підвищену втомлюваність, побоювання із приводу своєї професійної діяльності, адже став помічати, що почав робити помилки і забувати частину доручень.

Анамнез. Порушення сну і денну сонливість пацієнт відзначав близько двох років. Протягом останнього року з'явився головний біль, він став гірше справлятися з інтелектуальною роботою через втомлюваність, не міг зосередитися, частіше забував намічені справи. Захворювання пов'язував із малорухливим способом життя та поступовим збільшенням маси тіла протягом останніх чотирьох років. Сімейний анамнез обтяжений: мати хворіла на АГ, батько переніс інфаркт міокарда. Шкідливі звички: курив, алкоголем не зловживав.

Обстеження. Стан задовільний. Зріст — 178 см, маса тіла — 120 кг, індекс маси тіла — 37,9 кг/м². Окружність шиї — 46 см, окружність талії — 125 см. Пульс — 88 на хвилину, ритмічний. АТ — 150/100 мм рт. ст. Фізикальний огляд не виявив відхилень від норми в органах і системах.

Неврологічний статус: свідомість ясна, контактний, критичний, правильно орієнтований у місці та часі. Черепна іннервація інтактна, за винятком пожвавлення рефлексу орального автоматизму — симптом Марінеску — Радовичі з двох боків. Парезів немає. Сухожилкові рефлекси середньої жвавості, D=S, зони викликання звичайні, патологічні пірамідні знаки відсутні. М'язовий тонус у нормі. Чутливість інтактна. Координаторні проби виконують задовільно. У позі Ромберга стійкий незалежно від закривання очей. Хо́да — без особливостей. Тазові органи контролює.

Результати нейропсихологічного тестування: показник за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) — 27 балів. Двічі помилився у серійному рахунку, забув 1 слово із 3, відзначено труднощі у пробах на узагальнення: у відповідь на запитання, що спільного між годинником і лінійкою, впевнено сказав, що «взагалі нічого спільного немає». Малювання пересічних п'ятикутників (проба із MMSE), кубика, годинника — без патології.

Показник за монреальською когнітивною шкалою (MoCA) — 25 балів: відзначалося порушення пам'яті (відтерміноване відтворення 2 із 5 слів), зниження швидкості мовлення (9 слів за хвилину).

Виразність КР відповідала міжнародним діагностичним критеріям синдрому легких КР. У пацієнта виявлено м'який і клінічно окреслений синдром КР, що виходив за межі вікової норми, але не позбавляв його незалежності та самостійності у повсякденних справах.

Сумарний показник за епworthською шкалою сонливості (ESS) — 13 балів, що свідчило про помірну денну сонливість.

Лабораторні методи дослідження: рутинні аналізи крові та сечі без змін. Дослідження ліпідного профілю: ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) — 4,5 ммоль/л, ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) — 1,8 ммоль/л, загальний холестерин — 6,5 ммоль/л.

Інструментальні методи дослідження: електрокардіограма (ЕКГ) — ритм синусовий із частотою серцевих скорочень 86/хвилину, горизонтальна електрична вісь серця, ознаки гіпертрофії міокарда.

Ехокардіограма: фракція викиду лівого шлуночка — 56%, гіпертрофія лівого шлуночка (індекс маси міокарда — 122,7 г/м²). Ультразвукове дуплексне сканування магістральних артерій голови: потовщення комплексу інтима-медіа; С-подібна звивистість сонних артерій із двох боків; нестенозуювальний атеросклероз (30% просвіту) лівої сонної артерії у місці біфуркації на внутрішню і зовнішню сонні артерії. МРТ головного мозку: серединні структури не зміщені; бічні шлуночки звичайних розмірів, не розширені й не зміщені, симетричні; III і IV шлуночки без особливостей; субаракноїдальні простори по конвекситах поверхні помірно розширені у лобно-тім'яній ділянці; структура стовбура мозку, хізмально-селярної ділянки, задньої черепної ямки без особливостей. Після 24-годинного поліфункціонального дослідження із кардіореспіраторним моніторингом під час сну встановлено помірний ступінь СОАС (ІАГ — 18).

Діагноз. АГ II стадії, 2-го ступеня. Гіпертрофія лівого шлуночка. Дисліпідемія. Ожиріння 2-го ступеня. Ризик 3 (високий). СОАС помірного ступеня. Хронічна ішемія мозку I стадії з цефалгічним синдромом та легкими КР.

Лікування. Пацієнтові призначено гіпотензивну терапію: лізиноприл у дозі 10 мг та небіволор по 5 мг один раз на добу. Крім того, чоловікові рекомендовано короткострокову неінвазивну респіраторну підтримку під час сну. Середній терапевтичний тиск повітря — 7,4 гПа, час використання апарата — 6 год щоночі, курс лікування — сім ночей.

Через сім днів від початку лікування пацієнт відзначив поліпшення самопочуття: зменшилася кількість нічних сечовипускань (до одного разу за ніч), перестали турбувати ранковий головний біль та денна сонливість, підвищилася працездатність, покращилася пам'ять, більше не виникало труднощів на роботі, пов'язаних із забудькуватістю. Родичі чоловіка підтвердили, що в нього дійсно покращилася пам'ять. Зберігалася лише невелика побутова забудькуватість: пацієнт іноді довго шукав свої речі (ключі, годинник, гаманець тощо).

Повторне нейропсихологічне дослідження: MMSE — 29 балів (забув 1 слово із 3, серійний рахунок виконав правильно). МоСа — 28 балів (відтерміноване відтворення 3 із 5 слів). На момент повторного обстеження результати нейропсихологічних тестів у межах вікової норми. У динаміці сумарний бал за ESS — 7 балів, що відповідало нормальному значенню.

Через сім днів проведено повторне обстеження. Далі наведено динаміку середніх значень окремих показників моніторингу до і на тлі лікування. Показники респіраторних порушень: знизився ІАГ (із 18 до 6 епізодів/год), підвищився рівень середньої (з 85,6% до 93,7%) та мінімальної (з 79,1% до 87,3%) сатурації кисню крові. Показники динамічної електрокардіограми: знизилася частота серцевих скорочень як під час сну (із 72 до 64 за хвилину), так і неспання (із 87 до 78 за хвилину). Зменшився коефіцієнт вагосимпатичного балансу під час сну (із 8,3 до 4,2) і неспання (із 7,4 до 6,3). Відзначалася позитивна динаміка АТ під час сну (із 136/75 до 125/67 мм рт. ст.) і неспання (із 147/85 до 131/72 мм рт. ст.). Змінився добовий профіль систолічного АТ із night-peaker (добовий індекс знизився на 9%) на non-dipper (добовий індекс знизився на 8%).

Пацієнта було переведено на довгострокове апаратне лікування.

Результати. Таким чином, у чоловіка із вперше виявленими СОАС та АГ було діагностовано КР. Проведено корекцію цього стану шляхом застосування антигіпертензивної терапії у поєднанні з короткостроковою неінвазивною респіраторною підтримкою під час сну. На тлі апаратного лікування підвищився рівень сатурації кисню крові, зменшилися симпатичні впливи на ритм серця, суттєво поліпишилися як пам'ять і увага, так і темп пізнавальної діяльності. Як наслідок, когнітивні труднощі, що раніше турбували на роботі та у побуті, регресували.

Отже, тривалий вплив фрагментованого сну і частих епізодів гіпоксемії здатний спричинити негативний вплив на КФ. Тому виявлення порушень когнітивної сфери може сприяти ранній діагностиці та своєчасному лікуванню таких порушень.

Висновки

СОАС є модифікованим фактором ризику КР, у зв'язку із чим представляє особливий інтерес у контексті лікування та профілактики. Патолофізіологічні механізми

КР при СОАС складні. Суттєвими факторами порушення вищих мозкових функцій у пацієнтів із СОАС вважають хронічну інтермітувальну гіпоксемию та фрагментацію сну. Часті епізоди ядухи і виразної гіпоксемії зумовлюють розвиток неврологічних та когнітивних розладів внаслідок формування моделі ішемії — реоксигенації та розвитку процесів оксидативного стресу.

КР мають поступовий і, можливо, зворотний характер, що визначає важливість ранньої діагностики СОАС і своєчасного початку CPAP-терапії. Тому комплексна терапія осіб із СОАС може знизити ризик, зменшити виразність КР і сповільнити їх прогресування.

Література

- Livingston G. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission / G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad // *Lancet*. — 2020. — Vol. 396 (10248). — P. 413-446.
- Wong R. Sleep Disturbances and Dementia Risk in Older Adults: Findings From 10 Years of National U.S. Prospective Data / R. Wong, M.A. Llover / *Am J Prevent Med*. — 2023. — Vol. 64 (6). — P. 781-787.
- Guilleminaut C. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome / C. Guilleminaut, F. Eldridge, W.C. Dement // *Science*. — 1973. — Vol. 181. — P. 856-858.
- Iber C. Aasm manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications / C. Iber, S. Ancoli-Israel, A.L. Chesson, S.F. Quan // Illinois: 1st. Westchester. — 2007.
- Young T. Epidemiology of Obstructive sleep apnea: a population health perspective / T. Young, P.E. Peppard, D.J. Gottlieb // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2002. — Vol. 165. — P. 1217-1239.
- Bixler E.O. Association of hypertension and sleep-disordered breathing / E.O. Bixler, A.N. Vgontzas, H.M. Lin // *Arch Intern Med*. — 2000. — Vol. 160. — P. 2289-2295.
- Sert Kuniyoshi F.H. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea / F.H. Sert Kuniyoshi, S. Pusalavidyasagar, P. Singh, V.K. Somers // *Indian J Med Res*. — 2010. — Vol. 131. — P. 196-205.
- Meslier N. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnea syndrome / N. Meslier, F. Gagnadoux, P. Giraud // *Eur Respir J*. — 2003. — Vol. 22 (1). — P. 156-160.
- Jean-Louis G. Cardiovascular disease risk reduction with sleep apnea treatment / G. Jean-Louis, C.D. Brown, F. Zizi // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. — 2014. — PMC4234108.
- Horner R.L. Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressure in man / R.L. Horner // *J Physiol*. — 1991. — Vol. 436. — P. 15-29.
- Broderick M. Neurological Aspects of Obstructive Sleep Apnea. Stanford University Sleep Medicine Program / M. Broderick, C. Guilleminault // *Ann NY Acad Sci*. — 2008. — Vol. 1142. — P. 44-57.
- Fogel R.B. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls / R.B. Fogel // *J Physiol*. — 2005. — Vol. 564 (Part. 2). — P. 549-562.
- Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles / E. Svanborg // *Respir Physiol Neurobiol*. — 2005. — Vol. 147. — P. 263-272.
- Fogel R.B. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control / R.B. Fogel // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2001. — Vol. 164. — P. 2025-2030.
- Mezzanotte W.S. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls / W.S. Mezzanotte, D.J. Tangel, D.P. White // *Am J Respir Crit Care Med*. — 1996. — Vol. 153 (6 Part. 1). — P. 1880-1887.
- Berry R.B. Sleep apnea impairs the arousal response to airway occlusion / R.B. Berry // *Chest*. — 1996. — Vol. 109. — P. 1490-1496.
- Webster K.E. Multichannel EEG analysis of respiratory evoked-potential components during wakefulness and NREM sleep / K.E. Webster, I.M. Colrain // *J Appl Physiol*. — 1998. — Vol. 85. — P. 1727-1735.
- Afifi L. Sleep and respiratory stimulus specific dampening of cortical responsiveness in OSAS / L. Afifi, C. Guilleminault, I.M. Colrain // *Respir Physiol Neurobiol*. — 2003. — Vol. 136. — P. 221-234.
- Deacon N.L. The role of high loop gain induced by intermittent hypoxia in the pathophysiology of obstructive sleep apnoea / N.L. Deacon, P.G. Catchside // *Sleep Med Rev*. — 2015. — Vol. 22. — P. 3-14.
- Decary A. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery / A. Decary, I. Rouleau, J. Montplaisir // *Sleep*. — 2000. — Vol. 23. — P. 369-381.
- Pan W. Can sleep apnea cause Alzheimer's disease? / W. Pan, A.J. Kastin // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. — 2014. — Vol. 47. — P. 656-669.
- Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia — Revisited — The bad ugly and good: Implications to the heart and brain / L. Lavie // *Sleep Medicine Reviews*. — 2015. — Vol. 20. — P. 27-45.
- Poe G.R. Cognitive neuroscience of sleep / G.R. Poe, C.M. Walsh, T.E. Bjorness // *Progress in Brain Research*. — 2010. — Vol. 185. — P. 1-19.
- Mander B.A. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging / B.A. Mander, V. Rao, B. Lu // *Nature Neuroscience*. — 2013. — Vol. 16 (3). — P. 357-364.
- Bucks R.S. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review / R.S. Bucks, M. Olaithe, P. Eastwood // *Respirology*. — 2013. — Vol. 18 (1). — P. 61-70.
- Marshall N.S. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis / N.S. Marshall, M. Barnes, N. Travier // *Thorax*. — 2006. — Vol. 61 (5). — P. 430-434.
- Born J. System consolidation of memory during sleep / J. Born, I. Wilhelm // *Psychol Res*. — 2012. — Vol. 76 (2). — P. 192-203.
- Baril A.A. Obstructive sleep apnea during REM sleep and daytime cerebral functioning: A regional cerebral blood flow study using high-resolution SPECT / A.A. Baril, K. Gagnon, P. Brayer // *J Cereb Blood Flow Metab*. — 2020. — Vol. 40 (6). — P. 1230-1241.
- Xie L. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain / L. Xie, H. Kang, Q. Xu // *Science*. — 2013. — Vol. 342 (6156). — P. 373-377.
- Legault J. Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Decline: A Review of Potential Vulnerability and Protective Factors / J. Legault, C. Thompson, M.E. Martineau-Dussault // *Brain Sci*. — 2021. — Vol. 11 (6). — P. 706.
- You J.C. Association of β -Amyloid Burden With Sleep Dysfunction and Cognitive Impairment in Elderly Individuals With Cognitive Disorders / J.C. You, E. Jones, D.E. Cross // *JAMA Netw Open*. — 2019. — Vol. 2 (10). — e1913383.

- Ju Y.E. Sleep and Alzheimer disease pathology — a bidirectional relationship / Y.E. Ju, B.P. Lucey, D.M. Holtzman // *Nat Rev Neurol*. — 2014. — Vol. 10 (2). — P. 115-119.
- Yang C. The Role of Inflammation in Cognitive Impairment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome / C. Yang, Y. Zhou, H. Liu, P. Xu // *Brain Sci*. — 2022. — Vol. 12 (10). — P. 1303.
- Nadeem R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis / R. Nadeem, J. Molnar, E.M. Madbouly // *J Clin Sleep Med*. — 2013. — Vol. 9 (10). — P. 1003-1012.
- Beebe D.W. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data / D.W. Beebe, L. Groesz, C. Wells // *Sleep*. — 2003. — Vol. 26 (3). — P. 298-307.
- Passali D. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome / D. Passali, G. Corallo, S. Yaremchuk // *Acta Otorhinolaryngol Ital*. — 2015. — Vol. 35 (6). — P. 420-425.
- Peracaula M. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obstructive Sleep Apnea: A Review Article / M. Peracaula, D. Torres, P. Poyatos // *Life (Basel)*. — 2022. — Vol. 12 (4). — P. 537.
- Bucks R.S. Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? / R.S. Bucks, M. Olaithe, I. Rosenzweig, M.J. Morrell // *Respirology*. — 2017. — Vol. 22 (7). — P. 1253-1261.
- Wallace A. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis / A. Wallace, R.S. Bucks // *Sleep*. — 2013. — Vol. 36. — P. 203-220.
- Kloepfer C. Memory before and after sleep in patients with moderate obstructive sleep apnea / C. Kloepfer, D. Riemann, E.A. Nofzinger, B. Feige, J. Unterrainer, R. O'Hara // *J Clin Sleep Med*. — 2009. — Vol. 5. — P. 540-548.
- Twigg G.L. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with deficits in verbal but not visual memory / G.L. Twigg, I. Papaioannou, M. Jackson, R. Ghiassi, Z. Shaikh, J. Jaye // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2010. — Vol. 182. — P. 98-103.
- Olaithe M. Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis / M. Olaithe, R.S. Bucks // *Sleep*. — 2013. — Vol. 36. — P. 1297-1305.
- Saunamaki T. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome / T. Saunamaki, M. Jehkonen // *Acta Neurol Scand*. — 2007. — Vol. 115. — P. 1-11.
- Borges J.G. Executive functioning in obstructive sleep apnea syndrome patients without comorbidities: focus on the fractionation of executive functions / J.G. Borges, G.E. Ginani, H. Hachul, F.D. Cintra, S. Tufik, S. Pompeia // *J Clin Exp Neuropsychol*. — 2013. — Vol. 35 (10). — P. 1094-1107.
- Bawden F.C. Impact of obstructive sleep apnea on cognitive performance / F.C. Bawden, C.A. Oliveira, P. Caramelli // *Arq Neuropsiquiatr*. — 2011. — Vol. 69. — P. 585-589.
- Masa J.F. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep / J.F. Masa, M. Rubio, L.J. Findley // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2000. — Vol. 162. — P. 1407-1412.
- Pichel F. Sustained attention measurements in obstructive sleep apnea and risk of traffic accidents / F. Pichel, C. Zamarrona, F. Maganb, J.R. Rodriguez // *Respir Med*. — 2006. — Vol. 100. — P. 1020-1027.
- Juniper M. Steering simulation performance in patients with obstructive sleep apnoea and matched control subjects / M. Juniper, M.A. Hack, C.F. George, R.J. Davies, J.R. Stradling // *Eur Respir J*. — 2000. — Vol. 15. — P. 590-595.
- Tippin J. Visual vigilance in drivers with obstructive sleep apnea / J. Tippin, J. Sparks, M. Rizzo // *J Psychosom Res*. — 2009. — Vol. 67. — P. 143-151.
- Shpirer I. Hypoxemia correlates with attentional dysfunction in patients with obstructive sleep apnea / I. Shpirer, A. Elizur, R. Shorer, R.B. Peiretz, J.M. Rabey, M. Khaigrekht // *Sleep Breath*. — 2012. — Vol. 16 (3). — P. 821-827.
- Chen Y.H. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study / Y.H. Chen, J.K. Keller, J.H. Kang // *J Clin Sleep Med*. — 2013. — Vol. 9 (5). — P. 417-423.
- Kerner N.A. Obstructive Sleep Apnea is Linked to Depression and Cognitive Impairment: Evidence and Potential Mechanisms / N.A. Kerner, S.P. Roose // *Am J Geriatr Psychiatry*. — 2016. — Vol. 24 (6). — P. 496-508.
- Bubu O.M. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research / O.M. Bubu, A.G. Andrade, O.Q. Umasabor-Bubu // *Sleep Med Rev*. — 2020. — Vol. 50. — e101250.
- Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. — 2017. — Vol. 13 (3). — P. 65-70.
- Strobel R.J. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review / R.J. Strobel, R.C. Rosen // *Sleep* 1996. — Vol. 19 (2). — P. 104-115.
- Shieu M.M. Positive Airway Pressure and Cognitive Disorders in Adults With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature / M.M. Shieu, A. Zaheed, C. Shannon // *Neurology*. — 2022. — Vol. 99 (4). — P. 334-346.
- Salsone M. Microstructural changes in normal-appearing white matter in male sleep apnea patients are reversible after treatment: A pilot study / M. Salsone, M.E. Caligiuri, V. Castronovo // *J Neurosci Res*. — 2021. — Vol. 99 (10). — P. 2646-2656.
- Foster G.E. Effects of continuous positive airway pressure on cerebral vascular response to hypoxia in patients with obstructive sleep apnea / G.E. Foster, P.J. Hanly, M. Ostrowski, M.J. Poulin // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2007. — Vol. 175 (7). — P. 720-725.
- Engleman H.M. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome / H.M. Engleman // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343: P. 572-575.
- Siccoli M.M. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea: Data From a Randomized Controlled Trial / M.M. Siccoli, J.C. Pepperell, M. Kohler // *Sleep*. — 2008. — Vol. 31 (11). — P. 1551-1558.
- Bedard M.A. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP) / M.A. Bedard // *J Clin Exp Neuropsychol*. — 1993. — Vol. 15. — P. 330-341.
- Naegele B. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment / B. Naegele // *Sleep*. — 1998. — Vol. 21. — P. 392-397.
- Lim W. Neuropsychological effects of 2 week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study / W. Lim // *J Clin Sleep Med*. — 2007. — Vol. 3. — P. 380-386.
- Ifrikhar I.H. Meta-analysis: Continuous Positive Airway Pressure Improves Insulin Resistance in Patients with Sleep Apnea without Diabetes / I.H. Ifrikhar, M.F. Khan, U.J. Magalang // *Ann Am Thorac Soc*. — 2013. — Vol. 10 (2). — P. 115-120.

Судинна деменція: сучасні аспекти етіології, патогенезу, діагностики, профілактики та лікування

Чергова науково-практична конференція «Зимова школа НЕПІКА», що відбулася 6-8 лютого 2025 року, традиційно була присвячена актуальним напрямкам неврології, ендокринології, психіатрії та кардіології. Про сучасні аспекти етіології, патогенезу, діагностики, профілактики та лікування судинної деменції (СД) розповів д.мед.н., професор Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Олег Анатолійович Левада.

Визначення та поширеність СД

Розпочинаючи доповідь, професор зазначив, що годі уявити «більш міждисциплінарну» тему, ніж СД. Навіть із точки зору методології встановлення такого діагнозу необхідне поєднання фахівців декількох спеціальностей. СД являє собою гетерогенну групу дементних синдромів, що є наслідками різних васкулярних причин, як-то артеріальна гіпертензія (АГ), оклюзія церебральних артерій тощо, які призводять до різних змін речовини мозку (інфарктів, лакун, незавершених ішемій та їх поєднань). Клінічні прояви СД теж різноманітні: нейропсихологічні, психопатологічні та неврологічні.

За наявними даними, частка СД серед деменцій осіб похилого віку становить 15-20% (Cunningham et al., 2015). Середній показник захворюваності на СД у світі – 1,2-3,3 випадку на 1 тис. населення за рік (Левада і співавт., 2013). Частота випадків СД зростає із віком, при цьому чоловіки хворіють частіше, ніж жінки, особливо у віковій групі до 85 років (таблиця). Тобто СД

є вік-залежним захворюванням, подібно до хвороби Альцгеймера.

Доповідач детально зупинився на історії вивчення СД, висвітливши низку цікавих і значущих подій, починаючи із 1672 р., коли професор Томас Вільліс (Thomas Willis), один із засновників Королівського коледжу у Великій Британії, вперше описав так звану пост-апоплектичну деменцію, й до 2013 р., коли у Діагностичному та статистичному довіднику із психічних захворювань 5-го перегляду (DSM-5) термін «судинна деменція» було замінено на «великий судинний нейрокогнітивний розлад».

Етіологія СД і патогенез основних синдромів

Причини виникнення СД можна розділити на:

1. Часті (призводять до 90-95% випадків СД): АГ, оклюзійні (атеросклеротичні) процеси в основних артеріях голови, поєднання атеросклерозу і АГ, повторювані емболії (серцеві, артеріо-артеріальні).
2. Рідкісні: порушення системного кровообігу (артеріальна гіпотонія,

серцеві аритмії), регіональні порушення мозкового кровотоку (артеріовенозні вади розвитку судин головного мозку [ГМ], ураження судин ГМ при системних захворюваннях, церебральний вазоспазм за субарахноїдального крововиливу, локальна і системна венозна дисциркуляція), спадкові ангіопатії (автосомно-домінантна артеріопатія, сімейна амілоїдна ангіопатія), порушення реологічних характеристик крові.

Основними етіопатогенетичними варіантами СД є макро-, мікроангіопатичний і змішаний. За макроангіопатичного варіанта ураження атеросклероз та атеротромбоз призводять до оклюзій великих мозкових артерій, що є причиною формування інфарктів у різних зонах ГМ. Клінічно спостерігаються інфаркти у «стратегічно важливих» ділянках або мультиінфарктна деменція, залежно від басейнів уражених судин. Ефективність лікування у таких випадках залежить від виявлення оклюзії судини та її причини.

За мікроангіопатичного варіанта СД етіологічними чинниками є АГ (у ~90% випадків) і спадкові артеріопатії. Тривалий перебіг АГ призводить до гіалінозу дрібних пенетруючих субкортикальних артерій, унаслідок чого порушується кровопостачання білої речовини та ядер ГМ. Навколо цих артерій виникають певні типи ішемії; залежно від розташування судин формуються лакунарні ураження або зони незавершеної ішемії (лейкоареозу). Клінічними наслідками є хвороба Бінсвангера, деменція за *status lacunaris* або СД із підкорковими інфарктами та лейкоенцефалопатією при автосомно-домінантній та інших спадкових артеріопатіях. Вони маніфестують субкортикальною деменцією у сполученні з проявами ураження лобових структур мозку. Відповідно, для пацієнтів із лобовою субкортикальною деменцією не слід застосовувати агресивну ліпідознижувальну терапію. Окрім антидементних, їм необхідно призначати гіпотензивні препарати, а також засоби, що впливатимуть саме на пенетруючі субкортикальні артерії.

Патогенез основних синдромів СД відображено в таблиці 2.

Клінічні критерії СД

Перейшовши до клінічних критеріїв СД, пан Левада знову зробив «екскурс в історію», навівши критерії діагностування деменції згідно із DSM четвертої редакції, переглянутої (DSM-IV-TR) (APA, 2000):

- множинний когнітивний дефіцит (КД); пам'ять страждає обов'язково;
- наявні афазія, агнозія, апраксія, порушення виконавчих функцій, що є варіабельними; їх особливості специфічні для різних форм деменцій;
- КД погіршує соціальне та/або професійне функціонування;



О.А. Левада

- КД демонструє значні порушення порівняно із попереднім рівнем когнітивного функціонування;
- КД не є результатом поточного делірію, депресії або інших психічних розладів.

За сучасними критеріями діагностики деменції (великого нейрокогнітивного розладу [ВНР]) відповідно до DSM-5, пам'ять не обов'язково має погіршуватися. Необхідні докази значного зниження когнітивних здібностей порівняно із попереднім рівнем в одній або кількох когнітивних сферах (доменах), як-то комплексна увага, навчання та пам'ять, мова, перцептивно-моторне або соціальне пізнання, виконавчі функції. Докази можуть бути отримані з суб'єктивних джерел: зі слів самого пацієнта, обізнаного інформатора або клініциста.

Значне погіршення когнітивної діяльності має бути зафіксоване внаслідок проведення стандартизованого нейропсихологічного тестування або, за його відсутності, іншої кількісної клінічної оцінки (тобто лікар може створити власний інструмент оцінювання). Наявність КД має бути підтверджена порушеннями у повсякденному житті (наприклад, неможливістю розпоряджатися фінансами).

Що стосується критеріїв встановлення діагнозу СД або великого судинного нейрокогнітивного розладу (ВСНКР), згідно із DSM-5 (APA, 2013):

1. Необхідна відповідність загальним критеріям ВНКР (деменції).
2. Мають бути наявні клінічні особливості, які узгоджуються з судинною етіологією (збіг у часі початку КД та однієї чи кількох цереброваскулярних подій, докази виразних розладів уваги і лобово-виконавчих функцій).
3. Докази цереброваскулярного захворювання (за даними анамнезу, соматичного огляду та/або нейровізуалізації), достатні для спричинення нейрокогнітивного дефіциту.
4. Симптоми не можна краще пояснити наявністю іншого мозкового захворювання або системного розладу.

Є також певні критерії встановлення діагнозів «імовірного» та «можливого» ВСНКР.

Доповідач детально зупинився на методологічних підходах до діагностування СД, як-от клініко-анамнестичне, загальносоматичне, неврологічне й нейропсихологічне обстеження, психопатологічне дослідження тощо,



ПОКРАЩЕННЯ
КОГНІТИВНИХ
ФУНКЦІЙ

ПОКРАЩЕННЯ
ЦЕРЕБРАЛЬНОГО
МЕТАБОЛІЗМУ*

ПОКРАЩЕННЯ
ПЕРЕДАЧІ
НЕРВОВОГО
ІМПУЛЬСУ*

ЗНИЖЕННЯ
ТРОМБО-
УТВОРЕННЯ*

ЗАХИСТ
НЕЙРОНІВ
ВІД ЗАГИБЕЛІ



Захистіть мозок при ішемії* та порушенні церебрального метаболізму²

Література: 1. Wimbald B., Fioravanti M., Dolezal T., et al Therapeutic Use of Nicerogol. Clin Drug Invest 2008; 28 (9): 533-552. 2. Asao S., Zhao H., Yamashita A., et al Nicerogol enhances glutamate reuptake and protects against brain damage in rat global brain ischemia. European Journal of Pharmacology, 383, 1999, 267-274.

* Імунія головного мозку. ** Пост перли конкурсу Панацея 2023 (panaceja.ua). <https://panaceja.ua/news/3-post-perli-konkursu-panaceja-2023>.

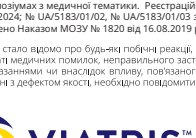
CERMION® (ніцерголін) таблетки, вкриті оболонкою по 5 мг, 30 мг, по 30 таблеток в упаковці; 10 мг по 50 таблеток в упаковці; по 4 мг ліофілізату у флаконі; по 4 мг розчинника в ампулі. По 2 флакони та по 2 ампули у чарувальній упаковці; по 2 чарувальні упаковки в картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання для застосування: Серміон® 4 мг, 5 мг, 10 мг: Гострі та хронічні цереброваскулярні порушення метаболізму внаслідок атеросклерозу, тромбозу і емболії церебральних судин, транзиторних порушень церебрального кровообігу (транзиторні ішемії а та кіл). Головний біль, додаткова терапія для лікування артеріальної гіпертензії. Серміон® 30 мг: Постінсультні стани, судинна деменція (мультіінфарктна деменція), дегенеративні стани, пов'язані з деменцією (сенільна та пресенільна деменція, типу Альцгеймера, деменція при хворобі Паркінсона). Спосіб застосування та дози: Серміон® 5 мг, 10 мг: рекомендована доза препаратів 5 - 10 мг 3 рази на день, через однакові проміжки часу. Серміон® 30 мг: рекомендована добова доза - 1 таблетка 1 а 60 2 рази на добу (30-60 мг). Звичайний робоча доза для дорослих становить 30 мг. Тимчасово її можна збільшити до 60 мг. Внутрішньом'язові ін'єкції: 2-4 мг (2-4 мл) двічі на добу (використовують розчинник, що додається). Повільна внутрішньовенна інфузія: 4-8 мг, розчинених у 100 мл фізіологічного розчину або розчину глюкози. У деяких випадках доцільно розчиняти лікування в введення препарат парентерально, а потім перейти на тривалий пероральний прийом. Ефект лікування проявляється поступово. Оскільки звичайний терапія здійснюється впродовж тривалого часу, сповільняється через кожен 6 місяців лікар має оновити доцільність продовження лікування. Пацієнтам літнього віку корекція дози препарату не потрібна. Для пацієнтів із порушенням функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові ≥ 2 мг/мл) рекомендується зменшити дозу. **Противпоказання:** підвищена чутливість до ніцерголіну, до алкалоїдів фібури або до будь-якого іншого компонента препарату. Нещодавно перенесений інфаркт міокарда, гостра коронарна, ортостатична гіпотензія, тяжка брадикардія. **Побічні ефекти:** частіше зустрічаються диспепсія у животі. Нечасто: тривале збудження, сплутаність свідомості, безсоння, сонливість, запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія, гіперемія, діарея, нудота, запор, свербіж, підвищена концентрація сечової кислоти в крові. Більш детально - див. повну інструкцію. **Особливості застосування:** дослідження з однократним або багаторазовим застосуванням ніцерголіну виявили, що ніцерголін може знижувати систолічний артеріальний тиск та, значно меншою мірою, діастолічний артеріальний тиск у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском і пацієнтів із підвищенням артеріального тиску. Препарат необхідно за обмеженого застосування у хворих зі стенокардією-навантаження та вправним атеросклерозом. Пацієнтам, які приймають ніцерголін, слід за обмеженого застосування симптоматичної (агоністи альфа- та бета- рецепторів). Препарат слід за обмеженого застосування пацієнтам з гіперурікемією або подорожю в анамнезі та/або під час курсу лікування препаратами, які можуть впливати на метаболізм та екскрецію сечової кислоти. Виникнення фібури (наприклад фібури лезер, серцевих клантан та ретроперитонеального фібури) асоційовано з використанням деяких алкалоїдів ривіні, яким притаманна агоністична активність до 5-HT_{2B}-рецепторів серотоніну. Під час вагітності Ніцерголін слід застосовувати лише в тих випадках, коли потенційна користь для пацієнта переважає потенційні ризики для плода. Невідомо, чи проникає ніцерголін у грудне молоко, тому Серміон® не слід застосовувати жінкам, які годують груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** слід застосовувати за обмеженого ризику гіпотензивні засоби, симпатоміметиками (альфа- та бета-), лікарськими засобами, які метаболізуються ізоферментом CYP2D6, антигепатитними та антикоагулянтами (наприклад, ацетилсалициловою кислотою), лікарськими засобами, які впливають на метаболізм сечової кислоти. Більш детально - див. повну інструкцію. **Фармакологічні властивості:** ніцерголін є похідним ерголіну з альфа-1-адренергічно блокуючою активністю, у разі його парентерального застосування. Після парентерального застосування ніцерголіну піддається швидкому значному метаболізму у утворення ряду метаболітів, за рахунок яких також спостерігається активність на різних рівнях центральної нервової системи. При парентеральному застосуванні Серміон® проявляє численні нейрофармакологічні ефекти: він не тільки підвищує надходження та споживання глюкози в мозку, підищує біосинтез білка та нуклеїнових кислот, але також впливає на різні нейротрансмітерні системи. **Умови відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах/конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Розповсюдження: ІУА/5183/01/01, затверджено Наказом МОЗ № 1134 від 17.05.2019 р. з змінами; що внесени Наказом МОЗ України №620 від 12.04.2024 № ІУА/5183/01/01, № ІУА/5183/01/03 затверджено Наказом МОЗ № 1820 від 16.08.2019 р. з змінами; що внесени Наказом МОЗ України №620 від 12.04.2024 № ІУА/5183/02/01, затверджено Наказом МОЗ № 1820 від 16.08.2019 р. з змінами; що внесени Наказом МОЗ України №1593 від 07.09.2023.

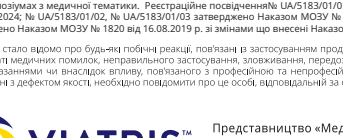
Якщо Вам стало важко при будуччя побачити реакцію, пов'язану із застосуванням продукту компанії, у т.ч. застосування у період вагітності або годування груддю, або про тач, що виникли у результаті медичних помилок, непереносимого застосування, зловживання, взаємодія з іншими лікарськими засобами чи внаслідок лікарського засоби та/або іншого засобу та/або іншого засобу, що викликає пошкодження чи внаслідок впливу пошкодження з професійною та підприємницькою діяльністю, лікарською передачею інфекційного агента чи відсутності ефективності, а також асоційовані з дефектом якості необхідно повідомити про це особу, відповідальну за фармаконадзор, за електронною адресою info.safety@ciisbivartis.com



Представництво «Меда Фармасьютикалз Світсенд ГмбХ» в Україні:
01054 м. Київ, вул. О. Гончара, 57Б, 6-й поверх.
Фактична адреса: 01033 м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: +38 (044) 482-15-51.
www.meda.ua MEDA, A Viatris company



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2023



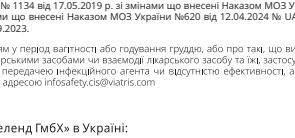
ПОКРАЩЕННЯ
КОГНІТИВНИХ
ФУНКЦІЙ

ПОКРАЩЕННЯ
ЦЕРЕБРАЛЬНОГО
МЕТАБОЛІЗМУ*

ПОКРАЩЕННЯ
ПЕРЕДАЧІ
НЕРВОВОГО
ІМПУЛЬСУ*

ЗНИЖЕННЯ
ТРОМБО-
УТВОРЕННЯ*

ЗАХИСТ
НЕЙРОНІВ
ВІД ЗАГИБЕЛІ



Захистіть мозок при ішемії* та порушенні церебрального метаболізму²

Література: 1. Wimbald B., Fioravanti M., Dolezal T., et al Therapeutic Use of Nicerogol. Clin Drug Invest 2008; 28 (9): 533-552. 2. Asao S., Zhao H., Yamashita A., et al Nicerogol enhances glutamate reuptake and protects against brain damage in rat global brain ischemia. European Journal of Pharmacology, 383, 1999, 267-274.

*

Таблиця 1. Поширеність СД залежно від віку та статі		
Вік, роки	Поширеність, %	
	чоловіки	жінки
65-69	0,5	0,1
70-74	0,8	0,6
75-79	1,9	0,9
80-84	2,4	2,3
85-89	2,4	3,5
90+	3,6	5,8

Адаптовано за Yanagihara (2002)

Таблиця 2. Патогенез основних синдромів СД		
Етіологічні фактори		
Макроваскулопатія	Мікроваскулопатія	Поєднання макро- й мікроваскулопатії
Морфологічні субстрати		
Вогнищеві ураження: інсульти, лакуни	Ішемічна лейкоенцефалопатія	Поєднання вогнищевих уражень та ішемічної лейкоенцефалопатії
Пошкодження нейронних систем		
вищі мозкові функції	емоції	специфічні (рухи, чутливість)
Сітка когнітивного контролю (префронтально-парієтальна система): виконавча дисфункція Премоторна і передня поясна кора: порушення довільної уваги	Конвексимальна ПФК та її зв'язки із базальними ядрами і лімбічним регіоном: депресія Конвексимальна і медіальна префронтальна кора – базальні ядра – таламус – лімбічні структури: апатія	Додаткова моторна кора – базальні ядра – таламус: лобова дисбазія Двобічне ураження кортико-нуклеарних трактів: псевдобульбарний синдром Кортико-спінальні тракти: пірамідний синдром

та охарактеризував клінічні форми СД згідно із Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Лікування та профілактика СД

Серед лікувально-профілактичних стратегій при СД виділяють: профілактику цереброваскулярних подій / прогресування ЦВЗ, терапію КД та некогнітивних порушень (психопатологічних, неврологічних). Превентивні стратегії, як-от лікування АГ й цукрового діабету, припинення куріння, терапія статинами, дезагрегантами тощо, є ефективними для зниження частоти цереброваскулярних подій. Своєю чергою виявлення та контроль факторів ризику в середньому віці знижують імовірність когнітивних порушень у літньому і старечому віці.

Доказові дані щодо антидементної терапії, зокрема інгібіторами ацетилхолінестерази (іАХЕ), антагоністами N-метил-D-аспартатних (NMDA-)

рецепторів глутамату, є найбільш переконливими при лікуванні хвороби Альцгеймера (рівень рекомендацій А). Що стосується зменшення КД в осіб із СД, на жаль, немає жодного препарату із рекомендаціями такого рівня. Помірні ефекти щодо поліпшення когнітивного функціонування і зменшення прогресування КД чинять лікарські засоби трьох груп: іАХЕ антагоністи NMDA-рецепторів глутамату та блокатори α1A-адренорецепторів (ніцерголін).

Доповідач підкреслив, що завдяки низці патогенетичних аспектів препарат ніцерголін (**Серміон®**) заслуговує на особливу увагу. В українських інструкціях щодо застосування вищезазначених ліків лише для ніцерголіну є показання для застосування при СД.

Препарат діє за декількома механізмами, завдяки чому:

- чинить вазоактивний і дезагрегантний ефекти;

- збільшує біодоступність ацетилхоліну;
- сприяє підвищенню мозкових рівнів дофаміну та норадреналіну;
- посилює зворотне захоплення глутамату.

Терапія ніцерголіном зумовлює значне поліпшення когнітивного та загального функціонування пацієнтів із СД (Santaguida et al., 2004).

Ніцерголін належить до блокаторів α1A-адренорецепторів мозкових судин, які сприяють дилатації судин ГМ, поліпшують мозковий кровотік, запобігають ішемії ГМ. Препарат впливає на мікроциркуляцію завдяки зниженню агрегації тромбоцитів і відновленню еластичності еритроцитів, не спричиняючи мікрокрововиливів, а також сприяє поліпшенню когнітивної функції шляхом підвищення біодоступності ацетилхоліну. Його полімодальний афективний та когнітивний вплив зумовлений підвищенням

рівня дофаміну та норадреналіну в ГМ через блокаду α1A-адренорецепторів. Унікальною особливістю ніцерголіну є поліпшення зворотного захоплення глутамату за ішемії ГМ, що запобігає апоптозу нейронів. Дослідження за участю пацієнтів із субкортикальною СД показало, що терапія препаратом у дозі 60 мг/добу протягом двох місяців сприяла значущому зменшенню астрогліальної активації, а отже, інтенсивності запального процесу, пов'язаного з нею (Levada, Trailin, 2012).

Безпеку лікування ніцерголіном було переконливо продемонстровано в метааналізі M. Fioravanti et al. (2014). Згідно із даними 29 досліджень, частота серйозних побічних ефектів та припинення терапії ніцерголіном була нижчою, ніж у групі плацебо.

Пан Левада наголосив, що пацієнтам із СД антипсихотичні засоби слід призначати тільки за наявності тяжких симптомів та короткими курсами, оскільки вони підвищують ризик ЦВЗ і смерті, а також чинять екстрапірамідні побічні ефекти. Для профілактики виникнення та прогресування СД ефективні іАХЕ й антагоністи NMDA-рецепторів глутамату.

На завершення доповіді професор зазначив, що жоден із напрямів терапії окремо не може бути вичерпним. Не слід застосовувати лише профілактичні стратегії для зменшення прогресування СД або лікувати тільки прояви КД. Необхідне поєднання цих підходів залежно від патоморфологічних варіантів СД.

Підготувала **Наталія Купко**

UKR-SERM-2025-00006



Інформація

Новини МОЗ

Реформа МСЕК та запровадження оцінки повсякденного функціонування

За перші місяці роботи нової системи оцінювання повсякденного функціонування експертними командами ухвалені рішення для понад 90 тис. людей. Як і раніше, процес базується на оцінці критеріїв життєдіяльності та обмеженнях функціонування (раніше ступені обмеження життєдіяльності були викладені в Наказі МОЗ від 05.09.2011 р. № 561, уточнені критерії викладені в Постанові КМУ від 15.11.2025 р. № 1338). Однак тепер він уніфікований для всієї країни, проходить без зайвих поїздок та паперової тяганини. Всі документи ведуться в електронній системі на основі чинних медичних документів, справи вже не треба возити до медико-соціальних експертних комісій (МСЕК) і перевіряти, ввели заочно та дистанційну форми проведення оцінювання для тяжкохворих, а рішення приймають експертні команди лікарів-практиків у закладах охорони здоров'я.

Що змінилося?

Нова система оцінювання функціонування запрацювала із 1 січня 2025 р. Вона замінила застарілі МСЕК. Станом на середину березня 2025 р.:

1. 1440 експертних команд здійснюють оцінювання в Україні, до складу яких входять 6638 фахівців.
2. Оцінювання відбувається у 294 закладах охорони здоров'я, де працює 857 адміністраторів.
3. 71 тис. лікарів уже працюють в електронній системі та подають направлення без зайвих поїздок та паперів.

З якими питаннями люди звертаються найчастіше?

Повсякденне функціонування Оцінюють із різних причин. Загалом є 13 цілей, серед яких найпоширеніші:

- 57 007 справ – встановлення інвалідності;
- 53 205 справ – повторне планове оцінювання;
- 4097 справ – повторне оцінювання у зв'язку зі змінами стану здоров'я;

- 1698 справ – призначення реабілітаційних або медичних виробів;
- 1455 справ – визначення ступеня втрати професійної працездатності.

Як проходить оцінювання?

Залежно від стану людини та наявних документів, рішення приймаються в різних форматах:

- 39 608 справ – очно у закладі охорони здоров'я;
- 2621 справа – заочно (на основі документів);
- 234 справи – із виїздом додому або до лікарні;
- 565 справ – дистанційно, із використанням телемедицини.

Які діагнози є найчастішими?

Серед найпоширеніших діагнозів зустрічаються:

- хвороби кістково-м'язової системи – 7370 випадків;
- хвороби системи кровообігу – 7999 випадків;
- новоутворення (онкологія) – 7624 випадки.

Хто звертається до системи?

З-поміж людей, чії справи вже розглянуті:

- 8558 пенсіонерів.
- 13 392 працюючих.
- 28 207 безробітних.

Що це означає для людей?

Реформа дозволила прибрати зайві візити, бюрократію та корупційні ризики. Раніше практична організація та реалізація роботи МСЕК різнилася у кожному регіоні, й вимоги до підтвердних медичних документів та рішень могли значно відрізнятись. Тож людині доводилося місяцями обходити всіх лікарів та спеціально перед МСЕК проходити стаціонарне лікування, збирати довідки, привозити зібрані документи до МСЕК та стояти в чергах. Тяжкохворі мали їхати для очного проходження МСЕК, де приміщення не завжди були облаштовані для осіб з обмеженнями функціонування.

Тепер процес максимально уніфікований, прозорий і цифровий, із сучасними формами проходження оцінки та у закладах, доступних для пацієнтів. Кожен, хто потребує підтримки, має отримувати її швидко та без штучних бар'єрів.

Що далі?

МОЗ продовжує вдосконалювати систему. Реформа медико-соціальної експертизи стартувала 1 січня 2025 р. – за цей час експертні команди лікарів-практиків почали працювати з електронною системою та вже провели оцінювання повсякденного функціонування для понад 90 тис. людей. Надалі удосконалюватиметься функціонал електронної системи, розробляються новий порядок оплати за проведення оцінювання та настанова, що регламентує застосування критеріїв для встановлення інвалідності. Також створюється комплексний опитувальник, який базується на Міжнародній класифікації функціонування (МКФ-профіль) і дозволяє оцінювати всі аспекти життя людини – від фізичних можливостей до соціальних потреб, що стане основою для формування індивідуальних програм реабілітації.

Реформа МСЕК працює

Прем'єр-міністр України Денис Шмигаль наголосив: уряд продовжує реформу системи МСЕК, а залучені інституції злагоджено співпрацюють і реалізують поставлені завдання. «Реформуємо застарілу бюрократичну неефективну систему. Наші цілі: відновити здоров'я людини, дати їй можливість працювати, утримувати себе і свою родину та надати соціальну підтримку тим, хто її потребує», – зауважує пан Шмигаль.

Станом на сьогодні в Україні працюють понад 1400 експертних команд, до складу яких входять більш ніж 6600 фахівців. Оцінювання повсякденного функціонування людини проводиться у 294 закладах охорони здоров'я.

Зміни тривають. У фокусі – людина, її потреби, гідність та право на підтримку.

За матеріалами www.moz.gov.ua

Ефективність нейромодуляції та мультивітамінної терапії при черепно-мозковій травмі та розладах психіки

Останніми роками в науковій літературі все більше обговорюється питання: чи доцільно застосовувати нейромодуляцію при легкій черепно-мозковій травмі (ЧМТ) як монотерапії або ж у комбінації з фармакологічним лікуванням. За даними Міжнародного товариства нейромодуляції (INS), процес активації в різних відділах центральної, периферичної та вегетативної нервових систем здійснюється за допомогою різних пристроїв (зокрема, імплантованих). Неінвазивні методи включають транскраніальну електро- та магнітостимуляцію, а також фармакологічну нейромодуляцію. Розглянемо результати дослідження, присвяченого ефекту транскраніальної електростимуляції (ТЕС) у поєднанні з мультивітамінною терапією препаратом Синдрекс® (Farmak).

Матеріали й методи дослідження

У дослідження було включено 65 військовослужбовців: 38 із діагнозом змішаного афективного розладу органічного генезу, 17 — тривожного розладу органічного генезу та 10 — депресивного розладу органічного генезу. Всі учасники мали коморбідні стани, як-то стан після вибухової травми (ВТ), закрита ЧМТ, акубаротравма у вигляді цефалгічного, вестибулярного синдромів (струс головного мозку від дії мінно-вибухової хвилі). Середній вік пацієнтів становив 37,8 року. Всі вони отримували базисну терапію антидепресантами.

Учасників було розподілено на дві групи:

- у хворих основної групи (n=35) застосовували ТЕС у поєднанні з парентеральним введенням препарату Синдрекс® по 5 мл + 5 мл на 100 мл NaCl 0,9% раз на добу впродовж 12 днів.
- у пацієнтів контрольної групи (n=30) проводили базову терапію відповідно до рекомендацій щодо лікування осіб із легкою ЧМТ.

Зокрема, було застосовано соціометричні та психометричні методи оцінки суб'єктивного стану та виразності цефалгічного синдрому, тривожності й вегетативного статусу. Нейрофізіологічні дослідження, як-то електроенцефалографія (ЕЕГ), транскраніальна доплерографія (ТКДГ), проводилися у 1-2-й день після госпіталізації за стандартними протоколами. ТЕС здійснювалася за допомогою генерувальних імпульсів прямокутної форми із частотою 10-500 Гц. Процедура ТЕС супроводжувалася відчуттям вібрації та поколювання в зоні електродів з іррадіацією по колу голови. Ефект від процедури зазвичай настав на 15-й хвилині впливу та супроводжувався відчуттям заспокоєння і зменшення виразності або зникненням суб'єктивних проявів.

Результати дослідження та обговорення

Результати дослідження показали, що ТЕС у поєднанні з парентеральним введенням препарату Синдрекс® була найбільш ефективною щодо динаміки головного болю. Аналіз даних після терапії показав, що:

- 30,6% пацієнтів повністю позбулися головного болю;
- у 45,4% хворих цефалгічний синдром значно зменшився;
- у 25,7% головний біль зменшився, але не зник повністю.

Динаміка результатів дослідження інтенсивності цефалгії за даними візуальної аналогової шкали болю (ВАШ) та індексом головного болю (ІГБ) свідчить про виразніший регрес симптому в основній групі пацієнтів, у яких застосовували ТЕС

у поєднанні з парентеральним введенням препарату Синдрекс® (табл. 1).

Згідно із тестом Спілбергера — Ханіна, під час лікування підвищені показники реактивної та особистісної тривожності значно знизилися в основній групі порівняно із контрольною, як і виразність психоемоційних та вегетативних порушень за даними опитувань (табл. 2).

Регрес ЕЕГ-змін в основній групі значно перевершував динаміку змін у контрольній. Ці зміни полягали у появі значної кількості ЕЕГ типу 1 завдяки зменшенню представленості типу 3 та 4, поліпшенню параметрів α -ритму і зменшенню розрядної активності (табл. 3).

Дані, наведені в таблиці 3, свідчать про перерозподіл зональної потужності нейродинаміки в основній групі за такими напрямками, як підвищення потужності α -ритму, зниження потужності раніше патологічно посиленої β -, θ - і δ -активності. Аналогічна тенденція також була виявлена у контрольній групі, але вона виявилася менш вираженою і статистично не достовірною.

Гемодинамічний патерн пацієнтів із легкою ЧМТ та розладами психіки й поведінки (РПП) за даними транскраніальної доплерографії являє собою наявність дистонії судин зі схильністю до вазоконстрикції, що виражається у підвищенні швидкості кровотоку, нарощуванні міжпівкульової асиметрії кровотоку, зниженні коефіцієнта овершуту і зменшенні індексу реактивності. Зменшення посттравматичної ангіодистонії під впливом ТЕС у поєднанні з мультивітамінним комплексом, представленим препаратом Синдрекс®, було достовірно вираженим порівняно із базовою терапією.

Результати дослідження коефіцієнта асиметрії (КА) свідчать про зростання міжпівкульової асиметрії церебрального кровотоку, переважно у каротидному басейні. Ступінь регресу КА був більш вираженим в основній групі, ніж у контрольній. Відновлення реактивності мозкових судин виявилася більш значущим в основній групі, на відміну від групи порівняння (табл. 4).

Таблиця 1. Динаміка інтенсивності головного болю за ВАШ та ІГБ

Характеристика	Група контролю		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ВАШ (см)	7,3	6,2	7,2	1,1
Зміна ІГБ (%)	41		62	

Таблиця 2. Особливості регресу психоемоційних та вегетативних порушень

Тест (бали)	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Реактивна тривога	37,9	33,1	38,3	29,2
Особисте занепокоєння	48,5	46,6	48,3	40,1
Депресія	28,0	26,2	27,8	17,3
Вегетативний статус	32,1	29,5	31,9	18,4

Таблиця 3. Результати візуальної оцінки ЕЕГ у пацієнтів із підгострою легкою ЧМТ та розладами психіки й поведінки

Характеристики, тип ЕЕГ	Контрольна група				Основна група			
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування	
	A3	%	A3	%	A3	%	A3	%
Перший тип	0	0	2	10	2	4	13	29
Другий тип	6	30	7	35	12	30	15	33
Третій тип	10	50	8	40	21	47	14	31
Четвертий тип	4	20	3	15	10	9	3	7
Дезорганізація α -ритму	14	70	11	55	32	72	16	36
Зниження або інверсія градієнту α -ритму	16	81	13	65	35	78	25	56
Білатерально збережені спалахи	17	85	15	75	38	84	37	83

Примітка: A3 — абсолютні значення.



М.Г. Лобанов

Дослідження церебральної гемодинаміки пацієнтів із легкою ЧМТ показало зменшення явищ вазоспазму. Під впливом ТЕС та Синдрексу спостерігалася достовірна позитивна динаміка лінійної швидкості кровотоку в основній групі, на відміну від контрольної (див. табл. 4).

Ефект препарату Синдрекс® при ЧМТ та РПП на основі компонентів

Препарат Синдрекс® — це комплекс вітамінів групи В із вітаміном С для парентерального введення, що у 2 ампулах по 5 мл містить:

- ампула № 1: 1 мл концентрату для розчину для інфузій містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, рибофлавіну натрію фосфату (в перерахунку на рибофлавін) 0,8 мг, піридоксину гідрохлориду 10 мг;
- ампула 2: 1 мл концентрату для розчину для інфузій містить аскорбінової кислоти 100 мг; нікотинамиду 32 мг; глюкози, моногідрату (в перерахунку на глюкозу) 200 мг.

Тіамін

Тіамін (вітамін В₁) є коферментом у важливих метаболічних реакціях, зокрема у циклі Кребса та процесах окислення глюкози. Ці процеси необхідні для вироблення аденозинтрифосфату — основного джерела енергії у клітинах. Після ЧМТ часто виникає енергетичний дефіцит у мозку. Тіамін допомагає відновити нормальний енергетичний метаболізм у нейронах, сприяє покращенню їх функцій та відновленню після травми, а також допомагає зменшити фізичну і ментальну втомлюваність, які часто супроводжують РПП.

Після ЧМТ нерідко виникає лактатацидоз через порушення метаболізму глюкози. Це може призвести до погіршення стану нейронів та порушення їх функцій. Тіамін, як кофермент піруватдегідрогеназного комплексу, допомагає перетворювати піруват на ацетил-КоА, що зменшує утворення лактату і знижує ризик розвитку лактатацидозу.

Вітамін В₁ має нейропротективні властивості, які захищають нейрони від ушкоджень, пов'язаних з окислативним стресом та запальними процесами після ЧМТ. Він діє як антиоксидант, знижує рівень вільних радикалів і захищає нейрони від їх впливу (Wang et al., 2024).

Дефіцит вітаміну B₁ може призвести до когнітивних порушень, включно із погіршенням пам'яті та концентрації уваги, а також асоціюватися із симптомами депресії (Gibson et al., 2022; Xu et al., 2024).

Після ЧМТ може спостерігатися дисбаланс у нейромедіаторних системах. Тіамін бере участь у синтезі ацетилхоліну, який є важливим для когнітивних функцій і пам'яті. Крім того, запальний процес – поширений наслідок ЧМТ, і тіамін здатний знижувати рівень запальних маркерів (Gibson et al., 2022).

Піридоксин

Піридоксин (вітамін B₆) необхідний для синтезу важливих нейротрансмітерів, таких як серотонін, дофамін, γ-аміномасляна кислота (ГАМК) і норадреналін. Після ЧМТ часто спостерігається порушення нейрохімічного балансу, що може спричинити когнітивні й емоційні порушення. Серотонін і ГАМК також відіграють важливу роль у зменшенні тривожності та стабілізації настрою. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) часто супроводжується дисбалансом цих нейромедіаторів, тому додавання вітаміну B₆ може сприяти їх оптимальному рівню. На додаток, оскільки вітамін B₆ необхідний для вироблення мелатоніну, його застосування може допомогти покращити якість сну.

Після ЧМТ збільшується оксидативний стрес, що призводить до uszkodження клітин мозку через вільні радикали. Як антиоксидант, піридоксин сприяє зниженню рівня оксидативного стресу. Крім того, цей вітамін бере участь у метаболізмі глутатіону (що є потужним антиоксидантом) та підтримує його активність, що також забезпечує захист клітин від оксидативного стресу.

Піридоксин сприяє зниженню рівня прозапальних цитокінів і тим самим зменшує нейрозапалення. Він бере участь у метаболізмі амінокислот, які є важливими для вироблення енергії у нейронах, має нейропротективні властивості та знижує ризик апоптозу нервових клітин, завдяки чому досягається збереження функціональних нейронів після ЧМТ.

На додачу, піридоксин сприяє відновленню пошкоджених нейронів шляхом підтримки нормального метаболізму білків і ліпідів, необхідних для регенерації клітин. Це важливо для відновлення структури і функції мозку після ЧМТ (Shvets et al., 2024).

Рибофлавін

Рибофлавін (вітамін В₂) допомагає підтримувати вироблення енергії шляхом активізації мітохондріальних ферментів, що сприяє зменшенню енергетичного дефіциту в нейронах. Він є ключовим компонентом ферментів, що беруть участь у захисті клітин від окислювального стресу, а саме має суттєве значення для функціонування і регенерації антиоксидантних ферментів, таких як глутатіонредуктаза. Це захищає клітини від ушкоджень вільними радикалами і зменшує оксидативне ураження нейронів. Завдяки своїй ролі у відновленні енергетичного балансу та зменшенні оксидативного стресу, рибофлавін може сприяти захисту нейронів від апоптозу, допомагає зберегти їх функціональність.

Вітамін В₂ бере участь у синтезі нейротрансмітерів, зокрема серотоніну, дофаміну і ГАМК, які відіграють ключову роль у регуляції настрою, пам'яті та стресу. Також рибофлавін залучений до синтезу ДНК та процесів клітинного

Таблиця 4. **Результати дослідження КА**
в осіб із легкою ЧМТ та розладами психіки й поведінки

КА, %	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Передній каротидний басейн	23,8	21,4	23,6	15,5
Вертебробазилярна система	18,1	17,9	17,9	12,7
Артерії				
ПМА	68,1	64,1	67,7	52,4
СМА	90,4	87,2	91,5	71,2
ЗМА	46,3	43,5	45,8	39,9
ОА	47,5	45,3	47,7	39,3
ПА	45,9	42,1	46,3	36,5
ВСА	52,7	50,7	51,6	47,2
Примітки: ПМА – передня мозкова артерія, СМА – середня мозкова артерія, ЗМА – задня мозкова артерія, ОА – основна артерія, ПА – піальна артерія, ВСА – внутрішня сонна артерія.				

ділення, що є важливим для відновлення пошкоджених клітин мозку після травми. Він знижує рівень прозапальних цитокінів та активність мікроглії, яка є основним фактором нейрозапалення (Shvets et al., 2024).

Нікотинамід

Нікотинамід (вітамін B_3) є попередником для синтезу нікотинамід-аденіндинуклеотиду (NAD⁺), що являє собою ключовий кофермент у клітинному диханні та виробленні енергії. Після ЧМТ, коли клітини мозку страждають від енергетичного дефіциту, нікотинамід сприяє підвищенню рівня NAD⁺, що покращує енергетичний метаболізм. Завдяки своїй ролі у виробленні енергії, вітамін B_3 допомагає знизити утворення лактату та полегшити стан ацидозу. Крім того, порушення метаболізму в мозку та енергетичному балансі є однією із проблем при ПТСР. Підтримка нормального рівня NAD⁺ може покращити нейропластичність і відновлення нейронів.

Після ЧМТ значно підвищується рівень оксидативного стресу через утворення вільних радикалів, які ушкоджують клітинні мембрани, білки і ДНК. Нікотинамід діє як антиоксидант, за рахунок чого сприяє нейтралізації вільних радикалів і захищає клітини мозку від оксидативного пошкодження. Підвищення рівня NAD⁺ також активує ферменти, як-то полі(АДФ-рибоза)-полімерази (PARP), які беруть участь у відновленні пошкодженої ДНК. Вітамін В₃ може діяти як нейропротектор, запобігаючи апоптозу нейронів після ЧМТ.

Завдяки поліпшенню вироблення аденозинтрифосфату, нікотинамід допомагає забезпечити енергією нейрони, сприяє їх виживанню після травми. На додаток, він чинить протизапальну дію через зниження продукування медіаторів запалення, а також може інгібувати активацію мікроглії, що знижує нейрозапалення і сприяє нейропротекції.

До слова, ПТСР також пов'язаний із підвищеним окислювальним стресом і запаленням у мозку. Отже, застосування нікотинаміду може бути доцільним і при цьому стані. Деякі дослідження показали, що вітамін В₃ може впливати на регуляцію кортикостероїдів. Таким чином, він може допомогти зменшити патологічні реакції на стрес і сприяти покращенню емоційної стабільності.

Нікотинамід позитивно впливає на мозковий кровообіг, сприяє доставленню кисню і поживних речовин до пошкоджених ділянок мозку після ЧМТ. Він також підтримує цілісність

гематоенцефалічного бар'єра, що є важливим для зменшення набряку мозку і зниження ризику проникнення токсинів у мозкову тканину після травми (Shvets et al., 2024; Fricker et al., 2018).

Аскорбінова кислота

Аскорбінова кислота (вітамін С) є потужним антиоксидантом, який нейтралізує вільні радикали, тим самим захищає клітини мозку від подальших ушкоджень і сприяє їх відновленню. Вітамін С здатен зменшувати запальні процеси, знижуючи рівень прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення. Цей вплив важко переоцінити при ЧМТ та ПТСР.

Аскорбінова кислота бере участь у синтезі колагену, який важливий для відновлення судин і тканин мозку.

**Єдиний лікарський засіб в Україні
для внутрішньовенного застосування,
що містить комплекс вітамінів В і вітамін С^{2*}**

СИНДРЕКС®

SYNDREX
Концентрат для розчину для інфузій

- після гострих інфекційних захворювань
- післяопераційний період
- психотичні стани



Ампула №1¹:



Ампула №2¹:

6 пар ампул =

6 крапельниць

віт ВЗ 500мг
нікотинамід**ВІТ С 160 МГ**

Глюкоза 10

Синдрекс®

1. Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу **СИНДРЕКС®**: Склад: Ампула № 1-1 мл концентрату містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, рибофлавіну у формі фосфату (у перерахунок на рибофлавін) 0,8 мг, піридоксину гідрохлориду 10 мг. Ампула № 2-1 мл концентрату містить аскорбінової кислоти 100 мг, нікотинамід 32 мг, глюкози 200 мг. Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузії. Фармакотерапевтична група. Комплекс вітамінів групи В з вітаміном С. Код АТХ А11Е В. Показання. Дорослим та дітям для швидкого лікування тяжкого дефіциту або мальабсорбції водорозчинних вітамінів В та С при алкоголізмі, коли серйозне виснаження тіла може призвести до енцефалопатії Верніке; після гострих інфекційних захворювань; у післяопераційний період; у разі психотичних станів. Також у пацієнтів, які перебувають на хронічному періодичному гемодіалізі. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих або допоміжних речовин лікарського засобу. Побічні реакції: Підвищена чутливість (включаючи анафілаксія, висип і кропив'янку), Парестезія, Реакції у місці ін'єкції. Спосіб застосування Розподіли переливання. Сіндрекс®, концентрат для розчину для інфузії для внутрішньовенного введення, слід вводити швидко краплинну інфузію. Рівень об'єму вмісту ампул № 11 № 2 додають до 50–100 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози та вводити протягом 30 хвилин. Категорія відносин/Зу за рецептом. РП. Ата/2015/7/01/01 Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату СИНДРЕКС® 2. Державний реєстр лікарських засобів України. «Станом на березень 2025 рр» Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Київська, 63. тел.: +38 (044) 239-19-40, факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua. УКР/ПРОМО/03/2025/СДС/ІМ/001

Farmak

Вплив хронічного стресу на когнітивні функції: як поліпшити пам'ять та концентрацію уваги в сучасному ритмі життя?

У сучасному світі інформаційне навантаження та стрес стали щоденними супутниками кожної людини. Це призводить до збільшення скарг на погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги та розумову втому. Хронічний стрес спричиняє надмірне вироблення кортизолу, що негативно впливає на нейропластичність мозку, порушує передачу нервових імпульсів та знижує когнітивні здібності. Ключовим завданням лікарів і фармацевтів є вчасне виявлення проблеми й запровадження комплексної підтримки, що включає корекцію способу життя та застосування безпечних ноотропів на рослинній основі.

Пізнання є однією з найважливіших людських можливостей, що складається з ментальних процесів отримання, вибору, перетворення, зберігання, обробки та пошуку інформації; це дозволяє суб'єкту орієнтуватися в навколишньому світі. Інформаційне перевантаження, що сьогодні є вельми поширеною проблемою, спричиняє стрес, втому й погіршення якості життя. Мультизадачність, що є основою робочого процесу багатьох людей, на перший погляд є дієвим, але насправді знижує продуктивність і підвищує рівень стресу. Адже мозок не може одночасно ефективно зосередитися на кількох завданнях, що призводить до помилок і зниження якості роботи.

Постійний стрес і перевантаження негативно впливають на якість сну, що погіршує когнітивні функції та емоційний стан, знижує концентрацію уваги і пам'ять. Таким чином, тривалий стрес може мати серйозні наслідки для мозку:

- призводить до змін у структурі та функціонуванні мозку, що супроводжується проблемами з концентрацією уваги, пам'яттю та емоційним станом;
- спричиняє емоційне виснаження, що впливає на психічне здоров'я і викликає апатію, депресію та тривожність.

Додаткова підтримка когнітивних функцій може знадобитися людині зі зниженням концентрації та уваги: їй важко утримувати фокус протягом тривалого часу, навіть при виконанні знайомих завдань, з'являються несподівані прогалини у пам'яті та труднощі з запам'ятовуванням нової інформації. Також зустрічаються відчуття «туману» в голові, коли думки губляться, та емоційна нестабільність: часті перепади настрою, підвищена дратівливість або відчуття тривоги, які супроводжуються зниженням розумової активності. Хронічний стрес може призвести до перевантаження когнітивних ресурсів.

Вплив кортизолу на когнітивне функціонування

Гормони стресу, такі як кортизол, вивільняються у відповідь на стресовий фактор як частина нормальної фізіологічної відповіді організму на стрес. Тобто вони є корисними, якщо вивільняються в оптимальний час і коливаються в нормальних межах, адже дозволяють адаптуватися до стресових факторів (Smith, Vale, 2006). Однак на тлі хронічного стресу функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи може порушитися, що призведе до відхилень

у виділенні кортизолу у відповідь на стресор (Bunea et al., 2017).

Експериментальні та клінічні дослідження засвідчили, що підвищений рівень кортизолу пов'язаний зі змінами нервової структури та функцій (Uno et al., 1994; Conrad et al., 2017). Надмірний вплив кортизолу особливо помітний у гіпокампі, що бере участь у низці процесів, включно з епізодичною пам'яттю, регуляцією стресу та просторовою навігацією (Herman et al., 2016). Підвищений вміст кортизолу може пригнічувати нейрогенез, гальмувати синаптогенез та призводити до атрофічного розгалуження дендритів і розвитку аксонів (Gould, Tanapat, 1999).

Крім того, якість когнітивних функцій безпосередньо пов'язана з активністю нейротрофічних факторів (НТФ). Вони складають велику і неоднорідну групу поліпептидів, які продукуються тканиною мозку й відіграють ключову роль у розвитку і збереженні структур центральної та периферичної нервових систем. Вони беруть участь у регуляції росту, розвитку, диференціювання та виживання клітинних популяцій, процесів їх адаптації до зовнішніх впливів (Попова, 2013).

Ще у 60-х рр. XX ст. був відкритий фактор росту нейронів (ФРН), що необхідний для нормальних пластичних перебудов у період розвитку і функціонування зрілих нейронів базальних холінергічних ядер переднього мозку. Активна трофічна підтримка ФРН холінергічних нейронів сприяє збереженню їх достатньої кількості, стабілізує рівень активності ключових ферментів синтезу ацетилхоліну і впливає на об'єм та якість кірково-підкіркових зв'язків. Ці процеси мають вагомe значення для навчання, пам'яті та інших когнітивних функцій (Lejti, 2019).

Роль фітонутрієнтів у підтриманні когнітивних функцій

Фітонутрієнти відіграють важливу роль у підтриманні когнітивних функцій завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним та нейропротекторним властивостям. Рослинні ноотропи, які містять фітонутрієнти, здатні покращувати пам'ять, увагу та загальну розумову діяльність.

Серед засобів, що застосовуються для підвищення когнітивних функцій, особливу увагу заслуговують екстракти бакопи Моньє та гінкго білоба. Останній поліпшує кровообіг у мозку, що сприяє кращому постачанню кисню та поживних речовин до нейронів, а це позитивно впливає на пам'ять та когнітивні функції. Бакопа Моньє має антиоксидантні властивості та сприяє нейропластичності. До складу екстракту входить понад 50 біологічно активних речовин, зокрема алкалоїди, сапоніни, стероли, глікозиди, амінокислоти (Jeyasri et al., 2020).

Крім того, обидва фітонутрієнти потенціюють вивільнення ФРН, діючи синергічно та взаємодоповнюючи дію один одного (Захаров, 2017; Koilmani et al., 2015). Таке поєднання фітонутрієнтів допомагає позитивно впливати на когнітивні порушення та психоемоційний стан пацієнтів.

У низці експериментальних та клінічних досліджень підтверджено ефективність бакопи Моньє щодо корекції когнітивних порушень. Зокрема, продемонстровано її здатність підвищувати рівень ФРН у різних структурах мозку: на 47,5% у гіпокампі та на 108,7% у префронтальній корі

(Ramachandran, 2014; Kumar, 2016). Оскільки доведено, що ФРН є своєрідним пусковим фактором відновлення нейрональної тканини, зростання його рівня на тлі приймання екстракту бакопи Моньє також підвищує вивільнення інших нейротрофінів (Chaudhari, 2017).

Окрім впливу на ФРН, для екстракту бакопи Моньє характерні додаткові механізми нейропротекторної дії: підвищення активності системи антиоксидантного захисту, нормалізація рівня нейротрансмітерів у різних структурах головного мозку, посилення кровообігу в мозку шляхом NO-опосередкованої дилатації церебральних судин (Bilgic, 2020).

Таким чином, на відміну від багатьох міметиків НТФ, бакопа Моньє здатна не лише стимулювати утворення власне ФРН, але й збільшувати кількість специфічних рецепторів, з якими взаємодіє цей нейротрофін. Це має важливе клінічне значення, адже для реалізації нейротрофічної дії ФРН необхідно забезпечити взаємодію із мембранними рецепторами та запуск внутрішньоклітинних метаболічних реакцій, що сприятиме підтриманню нормальної функції нейронів (нейропротекція), стимуляції їх утворення (нейрогенез) та адекватній міжнейрональній взаємодії (нейропластичність).

Мемостім® — це фітоноотропний засіб, який містить стандартизований екстракт бакопи Моньє (150 мг) та гінкго білоба дволопатевого (120 мг), що забезпечує необхідну добову дозу обох компонентів.

За даними клінічного дослідження впливу Мемостіму, його застосування протягом трьох місяців полегшувало клінічні прояви у пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією, підвищувало рівень ФРН до 67%, покращувало пам'ять і увагу. Позитивний ефект засобу на когнітивні функції супроводжувався суттєвим ослабленням проявів тривожно-депресивного синдрому, а також підвищенням якості життя пацієнтів.

Таким чином, завдяки компонентам комплексу Мемостім® має низку переваг за рахунок своєї формули та підходу до підтримання мозкової діяльності:

1. **Природне походження.** Натуральні компоненти (фітоекстракти, вітаміни, мінерали та амінокислоти) у складі засобу сумісно впливають на поліпшення метаболізму нейронів і сприяють нормалізації обміну речовин у мозку.

2. **М'яка дія.** На відміну від багатьох синтетичних ноотропів, що можуть викликати раптове стимулювання та непередбачувані побічні ефекти, Мемостім® діє поступово й делікатно, що дозволяє підвищити когнітивні функції без різкого навантаження на центральну нервову систему.

3. **Доведена ефективність.** Комплексний ефект ретельно досліджених компонентів дозволяє стабільно підтримувати пам'ять, увагу і загальну пізнавальну діяльність.

Мемостім® рекомендовано застосовувати по 1 капсулі двічі на добу після їди впродовж 4 тижнів; як підтримувальну терапію — по 1 капсулі на добу після їди протягом 1-2 місяців.

З огляду на всі переваги, Мемостім® варто застосовувати офісним працівникам, які розв'язують велику кількість інтелектуальних завдань, проводять багато часу за комп'ютером і мають високий рівень інформаційного навантаження, що можуть викликати перевтому та зниження когнітивних можливостей. Також цей рослинний ноотроп буде корисним студентам під час підготовки до іспитів, виконання наукових досліджень або інтенсивного навчального процесу, коли необхідно підтримувати концентрацію, пам'ять та загальну працездатність мозку на високому рівні. Крім того, цей комплексний засіб матиме переваги в осіб у періоди підвищених розумових навантажень — спеціалістів, які готуються до реалізації важливих проєктів, публічних виступів або перебувають у кризових ситуаціях, де потрібна додаткова ресурсна підтримка для оптимальної роботи мозку.

Підготувала Людмила Суржко

МЕМОСТІМ®

КОМПОНЕНТИ МЕМОСТІМ®:

- ПОЛІПШУЮТЬ ПАМ'ЯТЬ
- ПІДВИЩУЮТЬ ЗОСЕРЕДЖЕНІСТЬ ТА СТІЙКІСТЬ УВАГИ
- СПРІЯЮТЬ ВІДНОВЛЕННЮ НЕРВОВИХ КЛІТИН

ПАМ'ЯТАЙ ПРО ГОЛОВНЕ!

Виробнича ліцензія: № 10017013001426. Не є лікарським засобом. Дієтична добавка. Без ГМО. Перед застосуванням рекомендована консультація з лікарем та обов'язкове ознайомлення з інструкцією. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, та публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невиключеному колу осіб, заборонено. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Ананта Медікар Україна», м. Харків, вул. Іскринська, 37, тел.: +38 (057) 739-03-09, www.anantamedicare.com

реклама

Невідкладне фармакологічне лікування пацієнтів із мігренню

Продовження. Початок у номері 4 (71), 2024

Якою є максимальна кількість днів, протягом яких можна застосовувати ліки для невідкладної допомоги без підвищеного ризику розвитку АГБ?

Обґрунтування

Надмірне застосування ліків для невідкладного лікування пов'язане із посиленням ГБ та асоційованих із ним симптомів, а також АГБ. Одне з головних питань для клініцистів полягає в тому, чи може часте використання препаратів для невідкладного лікування прискорити розвиток ГБ, що є частим або хронічним. На жаль, немає переконливих доказів щодо точної кількості таких ліків, які можна використовувати, не викликаючи АГБ, що визначено ICHD-3 як ГБ протягом ≥ 15 днів на місяць і приймання ліків для невідкладної терапії впродовж ≥ 10 -15 днів на місяць залежно від класу препарату (IHS, 2018).

Також важко відокремити часте приймання препаратів для невідкладного лікування через підвищення частоти мігрені від збільшення випадків мігрені внаслідок частого приймання таких ліків. Дані рекомендації розроблені на основі доказів щодо впливу препаратів для невідкладної терапії на хроніфікацію мігрені; ці докази не завжди отримані у дослідженнях з вивчення АГБ.

Дані досліджень

Більшість лікарських засобів для невідкладної терапії можуть спричиняти АГБ, деякі видаються небезпечнішими за інші. У ретроспективному дослідженні V. Limmroth et al. (2002) виявляли кореляцію між АГБ та кожним препаратом для невідкладного лікування. Було продемонстровано, що в осіб із мігренню за приймання триптанів спостерігалася найменша середня критична тривалість до початку АГБ за найнижчої середньої критичної частоти застосування на місяць, далі йшли похідні ріжків, потім — анальгетики (зокрема ненаркотичні та комбіновані).

НПЗП є унікальними серед препаратів невідкладної терапії, оскільки можуть відігравати позитивну роль у гальмуванні прогресування АГБ. У деяких дослідженнях продемонстровано захисний ефект надмірного використання НПЗП щодо розвитку АГБ (Scher et al., 2010; Schwedt et al., 2018). Однак це не означає, що НПЗП можна використовувати необмежено. Згідно із даними загальнонаціонального тривалого дослідження R. V. Lipton et al. (2013), на зв'язок між споживанням НПЗП і хроніфікацією ГБ впливала індивідуальна частота ГБ. Осіб із < 10 днів із ГБ на місяць застосування НПЗП захищало від хронізації мігрені. І навпаки, у пацієнтів, що страждали на ГБ ≥ 10 днів на місяць, ризик хронізації мігрені зростав разом зі споживанням НПЗП. Тому укладачі настанови рекомендують призначати НПЗП як невідкладну терапію із частотою < 10 днів на місяць і орієнтовно не частіше ніж 2-3 дні на тиждень. Цей ліміт, імовірно, є нижчим за пороговий для визначення надмірного використання НПЗП (≥ 15 днів на місяць) (IHS, 2018).

Для похідних ріжків, парацетамолу та комбінованих анальгетиків (компонентами яких є парацетамол, АСК та кофеїн) немає прямих доказів щодо критичного рівня використання для розвитку АГБ. Дані дослідження M. E. Bigal et al. (2008), які вивчали зв'язок між прийманням ліків для невідкладної терапії та хроніфікацією мігрені, свідчать про доцільність обмеження вживання цих препаратів. Із 8219 осіб з епізодичною мігренню у 209 (2,5%) вона трансформувалася у хронічну протягом одного року спостереження. Учасники, в яких залишилася епізодична мігрень, повідомили про меншу кількість днів приймання ліків для невідкладної терапії на місяць. Середня місячна кількість днів вживання похідних ріжків, парацетамолу та комбінованих анальгетиків (парацетамол + АСК + кофеїн) в осіб з епізодичною мігренню становила 4,3;

6,4 та 5,4 дні відповідно, тоді як учасники із хронічною мігренню повідомляли про 8,6; 12,8 та 10 днів відповідно.

На основі отриманих даних складно встановити чітку верхню межу для застосування препаратів невідкладної терапії. Проте результати цього широко-масштабного обсерваційного дослідження із належним дизайном переконливо свідчать, що доцільно обмежувати використання похідних ріжків та комбінованих анальгетиків не більш ніж вісьмома днями на місяць.

Поточні дані щодо зв'язку між АГБ і гепантами або ласмідитаном обмежені. Доклінічні дослідження на гризунах показали, що постійний вплив ласмідитану, але не гепанту, може спричиняти шкірну алодію (Navratilova et al., 2020; Saengjaroentharn et al., 2020). Це є імовірним показником хронізації мігрені та АГБ (Schwedt et al., 2018; Louter et al., 2013). Стосовно гепантів, тривале відкрите дослідження показало, що римегепант, швидше за все, не пов'язаний з АГБ (L'Italien et al., 2022). Це спостереження в поєднанні з доказами щодо ефективності римегепанту для профілактики мігрені підтверджує, що часте застосування римегепанту не може бути асоційоване із підвищеним ризиком розвитку АГБ.

Рекомендовані обмеження щодо використання ліків невідкладної терапії для запобігання АГБ відрізняються у різних настановах і консенсусних заявах. У більшості з них зазначено, що приймання препаратів не має перевищувати 2-3 днів на тиждень (тобто 8-10 днів на місяць). У межах національної просвітницької кампанії з запобігання АГБ в Данії на основі консенсусу експертів було рекомендовано обмежити споживання анальгетиків двома днями на тиждень (Carlsen et al., 2018). У рутинній практиці слід враховувати індивідуальну гетерогенність, змінюючи порогові значення залежно від клінічної ситуації (Diener et al., 2019).

Укладачі настанов рекомендують використовувати триптани, похідні ріжків або комбіновані анальгетики менш як 2-3 дні на тиждень і не більш ніж 10 днів на місяць, щоб мінімізувати ризик розвитку АГБ. Якщо потрібне частіше використання, його слід обмежити менш ніж трьома місяцями поспіль. Гепанти можуть бути кращим вибором для осіб із вищим ризиком АГБ.

Які варіанти лікування є оптимальними під час вагітності та годування грудьми?

Обґрунтування

У 90% випадків прояви мігрені поступово зменшуються або зникають під час вагітності (Sances et al., 2003). Проте у ~8% жінок трапляються тяжчі або частіші напади саме під час вагітності (Aube, 1999). Мігрень також зазвичай рецидивує незабаром після пологів або припинення грудного вигодовування (Hoshiyama et al., 2012). Тому для цієї популяції необхідні невідкладні варіанти лікування.

Дані досліджень

Парацетамол

Згідно із даними дослідження Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА, 2014), приймання парацетамолу під час вагітності не впливає негативно на розвиток нервової системи дітей. Масштабний когортний аналіз підтвердив, що парацетамол, використовуваний окремо, не пов'язаний із несприятливими наслідками для новонароджених (Zafeiri et al., 2022). Незначна кількість препарату потрапляє у грудне молоко. Новонароджені та дорослі мають приблизно однакову здатність до метаболізму парацетамолу (Spigset et al., 2000).

Однак нещодавно отримані дані про те, що парацетамол може асоціюватися із розладами сечостатевої/репродуктивної систем у нащадків, можливо, через його дію на ендокринну систему. Тому слід уникати неконтрольованого застосування препарату під час вагітності, доки не будуть доступні надійніші докази

(Aikaterini et al., 2022; Tadokoro-Cuccaro et al., 2022). Парацетамол вважається відносно безпечним під час годування грудьми (Eigenbrodt et al., 2021).

НПЗП

НЯ при застосуванні НПЗП відрізняються залежно від триместру: протягом першого триместру це викидні (Li et al., 2003; Nakhai-Pour et al., 2011) і вроджені вади розвитку (Ofori et al., 2006; Hernandez et al., 2012). Своєю чергою інші дані не підтверджують підвищеного ризику викидня після застосування НПЗП (Daniel et al., 2014; Edwards et al., 2012). У деяких популяційних дослідженнях показано, що використання НПЗП протягом третього триместру та пренатального періоду пов'язане із вродженими вадами розвитку (Ofori et al., 2006; Hernandez et al., 2012). Результати інших робіт не підтверджують цього (van Gelder et al., 2011; Nezvalova-Henriksen et al., 2013).

НПЗП вважаються сумісними із грудним вигодовуванням, і в немовлят, яких годують грудьми, не було задокументовано жодних НЯ (Spigset et al., 2000). Тому ібупрофен рекомендований як препарат вибору через низьку екскрецію у грудне молоко та короткий період напіввиведення (Worthington et al., 2013; Cassina et al., 2010). Підтверджено також можливість використання диклофенаку та напроксену під час годування грудьми (Davanzo et al., 2014). З огляду на потенційні ризики викидня та вроджених вад розвитку, рекомендовано обмежити застосування НПЗП до другого триместру, а також після пологів. Укладачі настанови підкреслюють, що використання НПЗП є виправданим лише тоді, коли немедикаментозна терапія не дає переваг щодо невідкладного лікування нападу мігрені.

Триптани

Із семи доступних триптанів більшість наявних даних стосується застосування суматриптану під час вагітності. Когортні дослідження показали відсутність ризику вроджених вад після використання триптанів (Nezvalova-Henriksen et al., 2013; Ephross, Sinclair, 2014). У метааналізі, присвяченому пренатальному впливу триптанів, вивчали дані шести досліджень щодо популяції з 4208 немовлят матерів із мігренню, які застосовували триптани (найчастіше суматриптан), порівняно із даними 1 466 994 немовлят матерів із мігренню, які не застосовували ці ліки під час вагітності. Автори не виявили значущого зростання частоти вроджених вад розвитку (ВШ 0,84 [0,61-1,16]), недоношеності (ВШ 0,90 [0,35-2,30]) або спонтанних абортів (ВШ 1,27 [0,58-2,79]) у немовлят, матері яких отримували триптан, порівняно із контрольною групою (Marchenko et al., 2015).

Ці дані свідчать, що суматриптан безпечний під час вагітності, тоді як докази із безпеки інших триптанів залишаються обмеженими. Отже, суматриптан рекомендований як засіб першого вибору за використання триптанів, однак лікування має відбуватися під суворим наглядом спеціаліста із ГБ. Надання рекомендацій щодо застосування триптанів під час грудного вигодовування ускладнене недостатністю даних.

Антиеметики

При нудоті та блюванні, пов'язаних із мігренню під час вагітності, можна використовувати метоклопрамід (Worthington et al., 2013; Pasternak et al., 2013). Даних про безпеку застосування домперидону під час вагітності мало. Однак докази щодо його використання в педіатричній практиці свідчать про подовження інтервалу QT у новонароджених (Domperidone: QT prolongation in infants, 2011).

Застосування метоклопрамідів під час лактації не пов'язане із будь-якими НЯ у немовлят на грудному вигодовуванні (Amundsen et al., 2015). Під час вагітності та годування грудьми слід уникати комбінованих препаратів із буталбіталом або іншими опіоїдами.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Які препарати можна застосовувати для дітей та підлітків із нападом мігрені?

Обґрунтування

Характеристики мігрені у дітей можуть відрізнятися від таких у дорослому віці. Напади зазвичай є коротшими, двобічними та із помітними шлунково-кишковими симптомами (Gunner, Smith, 2007; Lanteri-Minet et al., 2014). Для невідкладного лікування мігрені у дітей та підлітків використовуються різні препарати, зокрема неспецифічні анальгетики, триптани, похідні ерготаміну та протиблювотні засоби. Дані практичні рекомендації стосуються лише лікарських засобів і виключають немедикаментозні методи терапії.

Ще одна відмінність між педіатричною та дорослою популяціями – відповідь на плацебо, яка набагато вища у дітей та підлітків, особливо в паралельних дослідженнях (Evers et al., 2009). Вона є настільки високою у дітей та підлітків із ГБ, що це може вплинути на результати плацебо-контрольованих випробувань, навіть якщо відповідь на активний препарат теж є високою. Із цієї причини ефективність ліків у реальних умовах може бути кращою, ніж показано у РКД.

Дані досліджень

У таблиці 7 наведені доступні дані РКД із застосуванням плацебо щодо ефективності невідкладного лікування мігрені в дитячому та підлітковому віці.

Парацетамол та ібупрофен ефективніші, ніж плацебо, за лікування мігрені у пацієнтів зазначеного віку, зокрема немовлят (Hamalainen et al., 1997; Lewis et al., 2002). На рисунку показано препарати, рекомендовані або запропоновані для невідкладного лікування мігрені у дітей та підлітків.

Дослідження триптанів показали суперечливі результати, ймовірно, через високу відповідь на плацебо. Більшість триптанів не були офіційно перевірені або схвалені для дітей. Згідно із даними одного дослідження, ризатриптан виявився ефективним у підлітків (12-17 років), але не у дітей (віком <12 років). Суматриптан і золмітриптан у формі назальних спреїв можна вважати безпечними та ефективними варіантами для підлітків. Комбіноване лікування суматриптаном і напроксеном було оцінене в одному плацебо-контрольованому дослідженні та виявилось ефективним. Цю комбінацію можна розглянути для підлітків (віком 12-18 років), які не відповідають на терапію знеболювальними засобами або на триптани окремо.

Деякі фармакологічні методи невідкладного лікування мігрені вивчалися в нерандомізованих дослідженнях або у випробуваннях без плацебо-контрольованого дизайну. Це переважно препарати для парентерального введення, що використовуються у відділеннях невідкладної допомоги або в умовах стаціонару для лікування мігренозного статусу чи нападів, стійких до звичайних ліків. Хоча якість цих досліджень нижча, ніж у РКД, отримані дані актуальні для клінічної практики.

У простому сліпому рандомізованому дослідженні з паралельними групами (49 учасників віком 5-17 років) не було виявлено значущого впливу в/в введення рідин як доповнення до лікування мігрені (Richer et al., 2014). В екстрених ситуаціях в/в введення рідини може сприяти швидкій регідратації без провокування будь-яких НЯ, тому може розглядатися як допоміжний засіб для невідкладного лікування мігрені.

Парентеральне введення протиблювотних засобів також може полегшити стан, особливо в осіб із сильною нудотою та/або блюванням, які не реагують на анальгетики. Ретроспективні одноцентрові дослідження з обмеженою кількістю учасників показали потенційну ефективність в/в введення прохлорперазину для лікування мігрені (Trottier et al., 2010; Kabbouche et al., 2001). Подальше проспективне рандомізоване подвійне сліпе випробування (62 дітей і підлітків) було присвячене порівнянню в/в введення прохлорперазину (0,15 мг/кг; максимум 10 мг) із в/в введенням кеторолаку (0,5 мг/кг; максимум 30 мг) для лікування мігрені у пацієнтів віком 5-18 років. Автори виявили полегшення болю на 50% через 1 год у 84,2% учасників, які отримували прохлорперазин, і на 55,2% у тих, хто застосовував кеторолак (Brousseau et al., 2004). Дослідження продемонструвало потенційну ефективність в/в кеторолаку для лікування мігрені, але через відсутність групи плацебо дані не можна вважати остаточними.

Ефективність в/в введення метоклопраміду при невідкладному лікуванні мігрені у дітей та підлітків не доведено. Дослідження за участю дорослих

Таблиця 7. Дані РКД із застосуванням плацебо щодо ефективності препаратів для невідкладного лікування мігрені у дітей і підлітків							
Препарат	Публікація	Лікарська форма	Дози	К-ть учасників	Віковий діапазон, роки	Дані щодо ефективності	НЯ
Парацетамол	Hamalainen et al. (1997)	Пероральний	15 мг/кг	80	4-16	Купірування ГБ протягом 2 год: 53% парацетамол vs 35% плацебо (значущий ефект)	5% парацетамол vs 11% плацебо (різниця незначуща)
Ібупрофен	Lewis et al. (2002)	Пероральний	7,5 мг/кг	84	6-12	Відповідь протягом 2 год: 76% ібупрофен vs 53% плацебо (значущий ефект) Суттєва різниця між активним лікуванням і плацебо лише для хлопчиків	НД
	Hamalainen et al. (1997)	Пероральний	10 мг/кг	80	4-16	Купірування ГБ протягом 2 год: 56% ібупрофен vs 35% плацебо (значущий ефект)	10% ібупрофен vs 11% плацебо (різниця незначуща)
Суматриптан	Fujita et al. (2014)	Пероральний	25, 50 мг	144	10-17	Купірування ГБ протягом 2 год: 39% суматриптан vs 31% плацебо (різниця незначуща)	16% суматриптан vs 14% плацебо (різниця незначуща)
	Winner et al. (2006)	Інтраназальний	5, 10, 20 мг	510	12-17	Купірування ГБ протягом 2 год: 66% (5 мг), 64% (10 мг), 63% (20 мг), 53% плацебо (значущий ефект тільки для дози 5 мг)	43% (5 мг), 49% (10 мг), 55% (20 мг), 40% плацебо (різниця незначуща)
Суматриптан/напроксен	Derosier et al. (2012)	Пероральний	10/60 мг, 30/180 мг, 85/500 мг	865	12-17	Позбавлення ГБ протягом 2 год: 29% (10/60 мг), 27% (30/180 мг), 24% (85/500 мг), 10% плацебо (значущий ефект)	13% (10/60 мг), 9% (30/180 мг), 13% (85/500 мг), 8% плацебо (різниця незначуща)
Ризатриптан	Winner et al. (2002)	Пероральний	5 мг	296	12-17	Позбавлення ГБ протягом 2 год: 32% ризатриптан vs 28% плацебо (різниця незначуща) Купірування ГБ протягом 2 год: 66% ризатриптан vs 56% плацебо (різниця незначуща)	34% ризатриптан vs 35% плацебо (різниця незначуща)
	Visser et al. (2004)	Пероральний (капсули)	5 мг	476	12-17	Купірування ГБ протягом 2 год: 68% ризатриптан, 69% плацебо (різниця незначуща)	34% ризатриптан vs 30% плацебо (різниця незначуща)
	Ahonen et al. (2006)	Пероральний	5 мг (20-39 кг), 10 мг (≥40 кг)	96	6-17	Купірування ГБ протягом 2 год: 73% (перша доза ризатриптану), 74% (друга доза ризатриптану), 36% плацебо (значущий ефект)	14% після першої дози ризатриптану, 9% після другої дози ризатриптану, 2% плацебо (значущий ефект) 12 – 10 мг ризатриптану vs 6% – 5 мг ризатриптану (різниця незначуща)
	Ho et al. (2012)	Пероральний	5 мг (20-39 кг), 10 мг (≥40 кг)	977	6-17	Позбавлення ГБ протягом 2 год: 33% ризатриптан vs 24% плацебо (значущий ефект) Купірування ГБ протягом 2 год: 58% ризатриптан vs 53% плацебо (різниця незначуща) Позбавлення ГБ протягом 2 год: значущий ефект тільки для групи дітей віком 12-17 років	23% ризатриптан vs 22% плацебо (різниця незначуща)
Алмотриптан	Linder et al. (2008)	Пероральний	6,25; 12,5; 25 мг	866	12-17	Купірування ГБ протягом 2 год: 72% (6,25 мг), 73% (12,5 мг), 67% (25 мг), 55% плацебо (значущий ефект) Відмінність від групи плацебо лише для учасників віком 15-17 років	15% (6,25 мг), 24% (12,5 мг), 26% (25 мг), 19% плацебо (різниця незначуща)
Елетриптан	Winner et al. (2007)	Пероральний	40 мг	267	12-17	Купірування ГБ протягом 2 год: 57% елетриптан, 57% плацебо (різниця незначуща) Значуща перевага елетриптану над плацебо щодо частоти рецидиву ГБ протягом 24 год, тривалих відповіді та відсутності ГБ	43% (одна доза), 33% (дві дози), 28% плацебо (різниця незначуща)
Золмітриптан	Lewis et al. (2007)	Інтраназальний	5 мг	171	12-17	Купірування ГБ протягом 2 год: 66% золмітриптан vs 54% плацебо (різниця незначуща) Позбавлення ГБ протягом 2 год: 39% золмітриптан vs 19% плацебо (значущий ефект)	19% золмітриптан vs 10% плацебо (різниця незначуща)
	Winner et al. (2016)	Інтраназальний	5; 2,5; 0,5 мг	798	12-17	Позбавлення ГБ протягом 2 год: 30% золмітриптан 5 мг vs 17% плацебо (значущий ефект)	15% (0,5 мг), 11% (2,5 мг), 26% (5 мг), 10% плацебо (різниця незначуща)
Примітка: НД – немає даних.							

Адаптовано за F. Puledda et al. (2024)

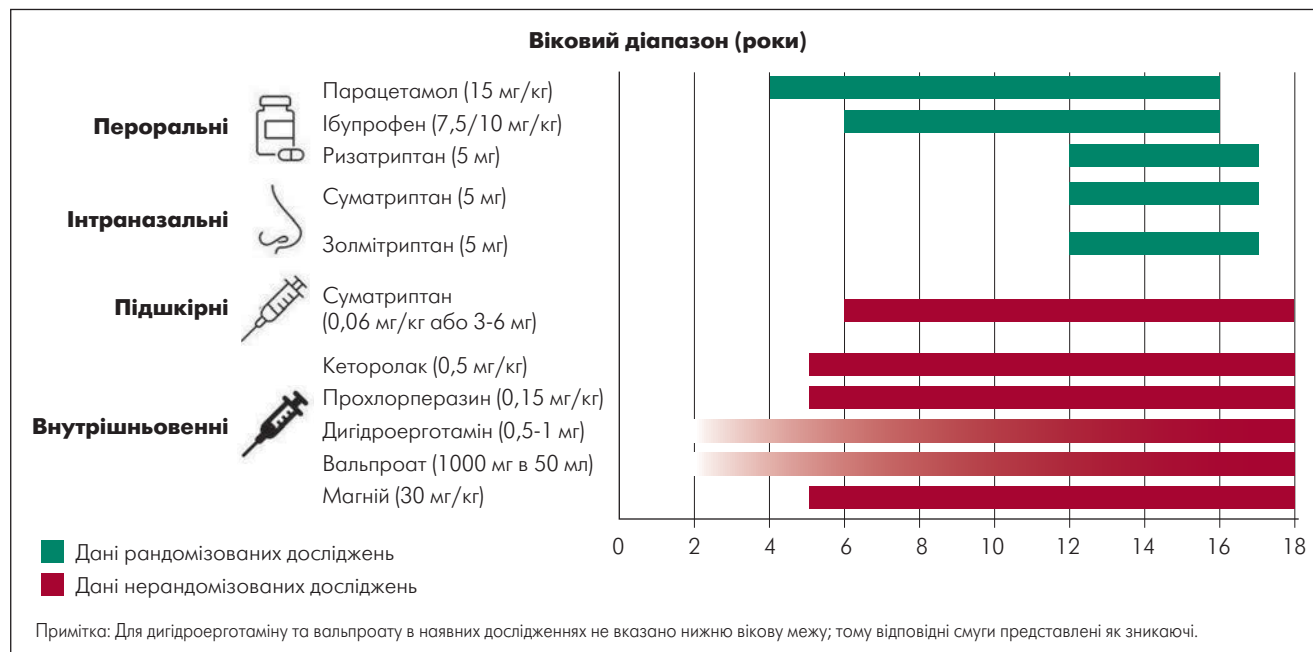


Рисунок. Короткий перелік препаратів, рекомендованих або запропонованих для невідкладного лікування мігрені у дітей та підлітків

Адаптовано за F. Puledda et al. (2024)

показало, що прохлорперазин дієвіший за метоклопрамід, навіть якщо обидва перевершують плацебо (Coppola et al., 1995). Із цієї ж причини прохлорперазин для в/в введення слід вважати протиблювотним засобом вибору для терапії мігрені у дітей в екстрених випадках. Антиеметики мають застосовуватися в дітей і підлітків лише за нападів мігрені, стійких до звичайних ліків, оскільки застосування протиблювотних засобів може бути пов'язане з екстрапірамідними НЯ, як-от дистонічні реакції. Ці НЯ частіше спостерігаються при застосуванні прохлорперазину, ніж метоклопрамиду (Kirkpatrick et al., 2020).

Дані нерандомізованих досліджень свідчать про потенційну ефективність інших препаратів для в/в введення, зокрема ДГЕ, вальпроєвої кислоти і магнію (поза затвердженими показаннями) (Colman et al., 2005; Sheridan et al., 2015; Gertsch et al., 2014). Як і антиеметики, ці ліки можуть бути корисними в екстрених ситуаціях і для терапії мігренозного статусу (Kabbouche, 2015; Patterson-Gentile, Szperka, 2018). Суматриптан для підшкірного введення є дуже ефективним засобом для лікування мігрені у дорослих, але у дітей його вивчали лише в нерандомізованих обсерваційних дослідженнях (Fujita et al., 2014).

Загалом у настановах зазначено, що фармакологічне лікування слід призначати дітям та підліткам, які не реагують на нефармакологічні засоби і потребують швидкого купірування найтяжчих нападів мігрені, що призводять до втрати працездатності. Парацетамол та ібупрофен є кращими згідно зі всіма рекомендаціями. Можна розглядати застосування триптанів із наданням переваги формі назального спрею.

Яким препаратам слід надавати перевагу для лікування осіб віком понад 65 років із нападом мігрені?

Обґрунтування

Незважаючи на те що з віком мігрень має тенденцію до ремісії, річна частота нападів серед осіб літнього віку (>65 років) становить 3-10% (Eigenbrodt et al., 2021; Prencipe et al., 2001). З огляду на збільшення тривалості життя в усьому світі, мігрень в осіб похилого віку стає все більш поширеною проблемою громадського здоров'я. Загалом літній вік супроводжується підвищеною сприйнятливістю до супутніх захворювань, тому на лікування мігрені, ймовірно, впливатимуть інші проблеми зі здоров'ям і, як наслідок, поліпрагмазія (Wijeratne et al., 2019). Крім того, загальні фізіологічні зміни, такі як уповільнення спорожнення шлунка, зміна швидкості метаболізму лікарських засобів у печінці, зменшення маси нирок і швидкості клубочкової фільтрації, які відбуваються з віком, можуть безпосередньо впливати на фармакокінетику і фармакодинаміку (McLean, Le Couteur, 2004).

Дані досліджень

Із більшості досліджень щодо лікування мігрені пацієнтів віком понад 60-65 років було виключено (Landy, Lobo, 2005). Отже, достовірних доказів стосовно цієї популяції бракує. У нещодавніх випробуваннях нових препаратів для невідкладного лікування нападів

мігрені (гепантів, дитанів) осіб старшого віку не включали (Soni et al., 2020). Однак, згідно із загальним експертним консенсусом, за відсутності протипоказань, не слід відмовляти у призначенні триптанів та інших препаратів для невідкладного лікування лише через вік (Landy, Lobo, 2005).

Парацетамол зазвичай вважається препаратом першої лінії: для літніх осіб рекомендований моніторинг функції печінки, особливо при застосуванні високих доз, з огляду на ризик розвитку печінкової недостатності (Naan et al., 2007; Mathew, Ailani, 2019). Рекомендована добова доза становить <3000 мг на добу. Для пацієнтів із нирковою/печінковою дисфункцією доцільно зменшити дозу на 50-75% (Landy, Lobo, 2005; Persons, 2002).

АСК та НПЗП слід застосовувати з обережністю в цій популяції з огляду на підвищений ризик артеріальної гіпертензії (АГ), спричиненої НПЗП, ниркової недостатності, шлунково-кишкової кровотечі (ШКК) та виразки, особливо у пацієнтів із виразковою хворобою або ШКК в анамнезі (McLean, Le Couteur, 2004; Persons, 2002). Одночасне приймання інгібіторів протонної помпи та моніторинг функції нирок і печінки можуть допомогти мінімізувати такі НЯ (Naan et al., 2007; Soni et al., 2020). Проте регулярне застосування цих препаратів пов'язане із загостренням ГБ (Liang et al., 2015). Часте приймання НПЗП потребує періодичного моніторингу функції нирок, а також спостереження за будь-яким шкідливим впливом на шлунково-кишкову та серцево-судинну (СС) системи (Burriss, 2004; Sarchielli et al., 2006).

Антиеметики – антагоністи дофамінових рецепторів – можуть бути корисними допоміжними засобами лікування і мають застосовуватися з обережністю в осіб літнього віку з огляду на підвищений ризик антихолінергічних та екстрапірамідних ефектів, сонливості, запаморочення та седації (яка може також бути НЯ при застосуванні інших депресантів ЦНС) (Sarchielli et al., 2006; Riggins, Ehrlich, 2022). Зокрема, слід уникати їх призначення особам із хворобою Паркінсона (Mathew, Ailani, 2019). Домперидон не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і тому не пов'язаний з екстрапірамідними НЯ або іншими центральними ефектами (Sarchielli et al., 2006).

Застосування похідних ерготаміну та триптанів може бути обмежене через їх судинозвужувальні ефекти (Riggins and Ehrlich, 2022). Триптани можна застосовувати в осіб літнього віку без медичних протипоказань, як-от неконтрольована АГ, серцево-судинні (ССЗ), цереброваскулярні захворювання або патологія периферичних судин (Burriss, 2004; Gladstone et al., 2004). Настанова Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2023), схвалена Міжнародним товариством гіпертензії (ISH), дає чітке визначення оптимального і нормального артеріального тиску (АТ), а також різних ступенів АГ (Mancia et al., 2023). За недостатності конкретних доказів та з огляду на підвищення АТ, пов'язане із прийманням триптанів (0-10 мм рт. ст.), розумним підходом є застосування триптанів у літніх осіб, які належать до категорії пацієнтів з оптимальним (систолічний АТ [САТ] <120 мм рт. ст. і діастолічний АТ [ДАТ] <80 мм рт. ст.)

чи нормальним (систолічний АТ <129 мм рт. ст. і діастолічний АТ <85 мм рт. ст.) АТ на тлі антигіпертензивної терапії або без неї. Вік сам по собі не є протипоказанням до застосування триптанів, але перед їх призначенням особам від 65 років слід враховувати вікові особливості та фактори судинного ризику. Клінічних свідчень щодо меншої безпеки триптанів після 65 років немає, якщо їх призначати належним чином (Gladstone et al., 2004).

Ласмідитан не викликає вазоконстрикції та тому може застосовуватися в осіб літнього віку із ССЗ або факторами ризику (Mathew, Ailani, 2019). Однак препарат слід застосовувати з обережністю через імовірність НЯ, пов'язаних із його центральною дією, як-то сонливість, запаморочення і втомлюваність (Puledda et al., 2023). Клінічні дослідження ласмідитану здійснювали без виключення осіб із мігренню на основі верхньої межі віку: близько 4% учасників були ≥65 років. У літніх пацієнтів спостерігалася підвищена частота запаморочень і парестезій. НЯ були подібними незалежно від наявності неконтрольованої АГ, ішемічної хвороби серця (ІХС) або аритмій (Kusa et al., 2018; Goadsby et al., 2019). Не рекомендовано керувати автомобілем або працювати із механізмами протягом 8 год після приймання ласмідитану (FDA, 2024).

Гепанти не чинять вазоконстрикції та можуть бути безпечнішим варіантом для осіб літнього віку, зокрема пацієнтів із ССЗ або ризиком їх розвитку (Mathew, Ailani, 2019), але здатні перешкоджати вазодилатації або впливати на АТ. Гепанти можна застосовувати для літніх пацієнтів, коли це доречно (Riggins, Ehrlich, 2022). Клінічне дослідження, в якому вивчали ефективність римегепанту для невідкладного лікування мігрені, здійснювалося без виключення осіб похилого віку (Lipton et al., 2019). Ретроспективний аналіз, присвячений порівнянню безпеки та переносимості римегепанту в молодих пацієнтів (віком 18-45 років) та учасників віком ≥65 років, показав, що препарат однаково добре переносився в обох групах, і не було суттєвих відмінностей у фармакокінетиці (Croor et al., 2019).

Клінічні дослідження ефективності уброгепанту для гострого лікування мігрені включали учасників віком до 75 років і не виявили клінічно значущих фармакокінетичних відмінностей між старшими і молодшими суб'єктами (Lipton et al., 2019). Проте незначна кількість осіб віком ≥65 років не дозволила визначити, чи реагують вони по-різному (Soni et al., 2020). Пацієнтам із мігренню та термінальною стадією ниркової недостатності варто уникати використання уброгепанту, а для осіб із тяжкою печінковою або нирковою недостатністю слід коригувати дозу. Уброгепант і римегепант взаємодіють із сильними індукторами CYP3A4, тому доцільно уникати їх одночасного застосування (Soni et al., 2020).

Пацієнтів слід заохочувати до виявлення та уникнення тригерних факторів (Sarchielli et al., 2006). Вони можуть включати неналежний режим сну або нерегулярне приймання їжі та вживання тригерних продуктів харчування, хоча чітких доказів цього бракує (Schytz et al., 2021).

Який підхід до невідкладного лікування мігрені рекомендований для осіб з інсультом, іншими ССЗ або неконтрольованою АГ в анамнезі?

Обґрунтування

За останні чотири десятиліття численні дослідження продемонстрували зв'язок між первинним ГБ і такими станами, як інсульт та ІХС. Загальна поширеність ССЗ серед тих, хто страждає на первинний ГБ, за даними кількох досліджень, становить 5% (95% довірчий інтервал [ДІ] 3-7%) для інсульту і 7% (95% ДІ 5-10%) для ІХС, що набагато вище, ніж у загальній популяції. 3-поміж пацієнтів, які страждають на ГБ, також дуже поширені АГ (24% [95% ДІ 22-26%]), фібриляція і тріпотіння передсердь (2% [95% ДІ 1-3%]), а також інші ССЗ (9% [95% ДІ 7-11%]) (Caronnetto et al., 2021). Важливо враховувати, що певні препарати, які зазвичай використовуються для лікування нападів мігрені, можуть чинити потенційний вплив на судинні функції, оскільки здатні викликати вазоконстрикцію або підвищувати АТ (Chan et al., 2011). Це слід враховувати при лікуванні осіб із серйозними ССЗ.

Закінчення на наст. стор.

Дані досліджень

Пероральний парацетамол є безпечним варіантом для осіб із ССЗ, які страждають на мігрень, навіть незважаючи на те що при застосуванні в/в може спричинити артеріальну гіпотензію, на що слід звертати особливу увагу (van der Horst et al., 2020).

Часте приймання НПЗП пов'язане із підвищеним ризиком кровотеч, переважно ШКК, оскільки вони можуть пригнічувати агрегацію та секрецію тромбоцитів шляхом інгібування циклооксигенази 1 (Brunton, Knollmann, 2023). Хоча пацієнтам із ССЗ застосування НПЗП загалом не рекомендоване, їх використання можна розглянути, коли немає інших фармакологічних варіантів. Це слід робити тільки після ретельної оцінки потенційних ризиків.

Зокрема, слід враховувати кілька особливих умов:

1. Пацієнтам із ССЗ зазвичай призначається довготривала антитромботична терапія, за якої застосування НПЗП ще більше підвищує ризик ШКК, тому їм рекомендовано приймати інгібітори протонної помпи (Schjerning et al., 2020). Важливо консультувати всіх осіб, яким призначають НПЗП разом з одним/кількома антитромботичними засобами, щодо потенційної негативної взаємодії. У тих, хто отримує антитромботичну терапію клопидогрелем, тикагрелором і цилостазолом, приймання НПЗП підвищує ризик кровотеч.

2. Одночасне застосування НПЗП (переважно ібупрофену, а також напроксену) може пригнічувати антитромботичну дію АСК, яку зазвичай призначають у низьких дозах для первинної та вторинної профілактики ССЗ, а отже, підвищувати ризик ішемічних подій (Catella-Lawson et al., 2001).

3. У пацієнтів, які отримують антитромботичну терапію, часте застосування НПЗП пов'язане із підвищеним ризиком кровотеч і частоти тромботичних подій, навіть після короткострокового лікування. Тому слід проявляти належну обережність, призначаючи НПЗП; бажано уникати їх використання у хворих, які нещодавно перенесли ІМ або інсульт (Schjerning Olsen et al., 2015).

4. НПЗП можуть підвищувати АТ або перешкоджати його контролю (Johnson et al., 1994; Trelle et al., 2011). Неселективні НПЗП по-різному впливають на АТ. Індометацин, напроксен та ібупрофен асоційовані з клінічно значущими змінами АТ та вищою частотою розвитку АГ, але лише за щоденного приймання (Armstrong, Malone, 2003). Тому не рекомендовано призначати їх пацієнтам з АГ або тяжкими ССЗ.

За останні 30 років серед наявних анальгетиків, специфічних для лікування мігрені, триптани суттєво змінили ландшафт терапії цього захворювання (VanderPluym et al., 2021). Вони є потужними агоністами рецепторів 5-НТ_{1B/1D}, і, завдяки своїй активності щодо підтипу 5-НТ_{1B}, можуть розглядатися як судинозвужувальні засоби (Razzaque et al., 2002). Широке занепокоєння щодо їх потенційних кардіоваскулярних НЯ обмежило їх використання в осіб із ССЗ або цереброваскулярними захворюваннями, незважаючи на десятиліття реального досвіду, що свідчить про безпеку та ефективність цих засобів для пацієнтів із ССЗ (Thorlund et al., 2017). Окрім того, систематичний огляд даних найбільш релевантних обсерваційних досліджень не виявив жодного зв'язку між застосуванням триптану та СС-ризиком (Cameron et al., 2015). Це пов'язано із патофізіологією ССЗ, в яких судинозвужувальний механізм відіграє незначну роль (Frak et al., 2022).

На додаток, когортне дослідження G.C. Hall et al. (2004) за участю 63 575 осіб із мігренню, 13 664 з яких приймали триптан, не виявило жодного зв'язку між прийманням триптану та інсультом, іншими СС-ускладненнями або ризиком смерті. Проте достовірність висновків обмежена тим, що пацієнти, які отримували триптани, були класифіковані як такі, що мали низький кардіо- або цереброваскулярний ризик.

У наявних настановах йдеться про недоцільність застосування триптанів пацієнтам із геміплегією та базиллярною мігренню, нещодавно перенесеним ішемічним інсультом, ІХС, вазоспастичною стенокардією та неконтрольованою АГ. Укладачі даних рекомендацій наголошують на відсутності доказів того, що триптани підвищують ризик серцевих нападів або інсульту (Diener, 2020).

ДГЕ — алкалоїд ріжків, який діє на серотонінергічні (5-НТ_{1A}, 5-НТ_{1B}, 5-НТ_{1F}, 5-НТ_{12A} і 5-НТ_{2C}),

дофамінергічні (DA₁ і DA₂) та адренергічні (α₁ і α₂) рецептори. ДГЕ має виразну судинозвужувальну дію і впливає на екстракраніальні судини більше, ніж на внутрішньочерепні, без значного впливу на мозковий кровотік (Saper, Silberstein, 2006). Інтенсивне споживання похідних ріжків може бути пов'язане із підвищеним ризиком серйозних ішемічних ускладнень, включно з ерготизмом, тому ДГЕ протипоказаний особам із ССЗ (Roberto et al., 2015).

Ласмідитан — селективний агоніст серотонінових 5-НТ_{1F}-рецепторів, який належить до класу дитанів. Доведено, що він ефективний при невідкладному лікуванні нападів мігрені, навіть у пацієнтів із факторами СС-ризiku (Martinelli et al., 2021). Ласмідитан асоційований із низьким ризиком НЯ з боку СС-системи, оскільки не чинить вазоконстрикції (Beauchene, Levien, 2021). Саме тому його можна призначати особам із коморбідними ССЗ (Mathew, Klein, 2019).

Завдяки судинорозширювальним властивостям пептид, кодований геном кальцитоніну (CGRP), відіграє важливу роль не тільки при мігрені, але й фізіологічних та патологічних СС-станах. Антагонізація рецепторів CGRP для гострого лікування мігрені тепер можлива за допомогою гепантів другого і третього покоління, таких як урогепант, римегепант і завегепант (Rissardo, Caprara, 2022). Зокрема, у клінічних дослідженнях продемонстровано ефективність гепантів для полегшення проявів мігрені, при цьому препарати не викликають прямої вазоконстрикції та не мають протипоказань до застосування у пацієнтів, які перенесли інсульт або ІМ (Argunhan et al., 2022). Отже, на даний час немає свідчень того, що застосування гепантів слід уникати особам із ССЗ, зокрема з інсультом або ІМ. Вазодилатація може бути важливим CGRP-опосередкованим механізмом ішемії, особливо у пацієнтів із захворюваннями дрібних судин, тому їм варто з обережністю застосовувати антагоністи CGRP (Robblee, Harvey, 2022).

У настановах, зокрема рекомендаціях AHS та Тайванського товариства з вивчення головного болю (THS), почали з'являтися коментарі, в яких підкреслюється, що гепанти не викликають звуження судин, а отже, їх можна використовувати у пацієнтів із протипоказаннями до триптанів, зумовленими ССЗ. Німецьке товариство з вивчення головного болю (GHS) дотримується протилежної думки і радить застосовувати гепанти з обережністю. Загалом слід ретельно зважувати доцільність призначення гепантів хворим із високим ризиком судинних катастроф або особам із симптомами судинної недостатності, синдромом Рейно або ураженням дрібних судин (Breen et al., 2021).

Якими є можливі підходи до лікування менструальної мігрені?

Обґрунтування

Менструальна мігрень включає чисту менструальну мігрень (ММ) і мігрень, пов'язану з менструацією, яка може протікати з аурую або без неї. Зміни рівня гормонів, переважно естрогенів, асоційовані як із ММ (виникає виключно у перший день менструації ± 2 дні [тобто в дні з -2 по +3] принаймні під час 2 із 3 менструальних циклів, але не в інші періоди циклу), так і з мігренню, асоційованою з менструацією (виникає у перший день менструації ± 2 дні [тобто дні з -2 по +3] принаймні у 2 із 3 менструальних циклів, а також додатково в інші періоди циклу) (IHS, 2018; MacGregor et al., 2006). ММ найчастіше виникає на другому десятилітті життя, приблизно із появою менархе, але може змінюватися протягом репродуктивного циклу жінки. Поширеність ММ серед жінок із мігренню варіює від 4 до 70%: досягає піку у віці ~40 років і знижується із натанням менопаузи (Petrovski et al., 2018).

ММ перебігає тяжче (із супутніми нудотою і блюванням, фото- і фонофобією), є тривалішою, є більш інвалідизувальною і рефрактерною до лікування, ніж напади мігрені, що не пов'язані з ММ (Allais et al., 2012). Щоденник головного болю має важливе значення для діагностування мігрені. Проспективне документування днів із ГБ, тяжкості нападів і зв'язку ГБ із менструаціями має вирішальне значення. Ефективність невідкладного лікування доведено у рандомізованих клінічних дослідженнях. У жінок із регулярним менструальним циклом доцільним є застосування короткострокового профілактичного лікування (Terreg, 2006).

Дані досліджень

Фармакологічна терапія

Варіанти лікування гострого нападу, що застосовуються для всіх типів мігрені, також можуть бути використані при ММ. За відсутності протипоказань, більшості пацієток слід призначати специфічні для мігрені препарати (триптани) як терапію першої лінії (Terreg, 2006). Інші варіанти лікування включають різні анальгетики та протиблювотні засоби, НПЗП, інгібітори циклооксигенази 2 та похідні ріжків, а деякі настанови включають їх усі (Korean Headache Society Guidelines, 2023). За неефективності монотерапії можна використовувати комбіновані препарати.

У кількох дослідженнях з оцінки ефективності триптанів для невідкладного лікування ММ отримано докази на користь суматриптану і комбінації суматриптану із напроксеном (85-500 мг), золмітриптану, ризатриптану, фроватриптану або алмотриптану, які дозволяють купірувати біль протягом 1-4 год із частотою відповідей 30-81% (Allais et al., 2012). Для лікування нападів ММ можна рекомендувати різні триптани, особливо тривалої дії, такі як фроватриптан і наратриптан (Brandes et al., 2009; MacGregor et al., 2010). Їх також призначають як короткострокову профілактику, що слід розпочинати за два дні до очікуваного першого дня менструації та продовжувати протягом п'яти днів (Eigenbrodt et al., 2021).

Комбіновану терапію також слід рекомендувати завдяки сприятливій відповіді, належній переносимості та доступності. Найпоширеніші поєднання препаратів включають триптан із НПЗП (наприклад, суматриптан у дозі 85 мг і напроксен натрію по 500 мг) або НПЗП чи парацетамол із метоклопрамідом. Також може бути запропонований назальний спрей ДГЕ (2 мг) (Christie et al., 2003; Pringsheim et al., 2008).

Ретроспективний аналіз даних двох РКД показав, що лікування перименструальних нападів мігрені ласмідитаном асоціювалося із позбавленням мігренозного болю протягом 2 год, раннім початком ефекту та стійкою ефективністю. Показано найкращий ефект ласмідитану по 200 мг порівняно з іншими дозами, особливо у пацієток із мігренню та ССЗ або безсимптомними цереброваскулярними захворюваннями (MacGregor et al., 2022). Дитани чинять центральну гальмівну дію, що може погіршити здатність оцінювати можливість керування автомобілем і ступінь шкоди, спричиненої препаратом. Пацієнткам слід рекомендувати утримуватися від керування автомобілем принаймні протягом 8 год після приймання ласмідитану (Diener et al., 2019).

Короткострокова профілактика менструальної мігрені

Жінки, які страждають на ММ, але не отримують повного ефекту від абортівної терапії, можуть бути кандидатами для профілактичного лікування. Пацієнтки із регулярним менструальним циклом і ММ можуть отримати користь від короткострокової профілактики препаратами, що приймаються за кілька днів до початку й під час менструації. Напроксен натрію виявився кращим за плацебо щодо зменшення впливу ММ у двох РКД (Facchinetti et al., 1989; Sances et al., 1990). Можна розглянути призначення мефенамінової кислоти (500 мг тричі на день) для лікування ММ (Al-Waili, 2000). Побічні ефекти із боку травної системи можуть обмежити застосування НПЗП у деяких пацієток.

Триптани використовуються для короткочасної профілактики ММ, але не схвалені для застосування за цим показанням. Для наратриптану (1 мг на добу протягом п'яти днів, починаючи за два дні до очікуваного початку менструації) і фроватриптану (2,5 мг на добу протягом шести днів перименструально) показано перевагу над плацебо (Diener et al., 2022; Brandes et al., 2009). Є також певні докази ефективності замісної терапії естрогенами, наприклад, трансдермальним естрадіолом (<100 мкг, вводиться протягом шести днів перименструально у вигляді гелю або пластиру) (De Lignieres et al., 1986; Dennerstein et al., 1988). Проте ці дані є непереконливими, оскільки в іншому дослідженні не вдалося виявити ефективності гормональної замісної терапії щодо частоти нападів протягом усього менструального циклу (MacGregor et al., 2006).

Підготувала **Наталія Купко**

Оптимізація лікувального підходу при вертеброгенній радикулопатії

За матеріалами науково-практичної конференції «Зимова школа НЕПіКа» (6-8 лютого 2025 року)

Проблема болю у спині (БС) чимдалі стає все актуальнішою, адже він є другою за частотою причиною звернень по медичну допомогу. БС, який супроводжує вертеброгенну радикулопатію, асоційований зі зниженням фізичної активності та стійкою втратою працездатності, що спричиняє суттєве погіршення якості життя пацієнтів. Із легкого/помірного БС може перерости у нестерпний больовий синдром, а з подальшим прогресуванням радикулопатії – призвести до погіршення неврологічних функцій (порушення чутливості, рефлексів і сечовипускання), моторної дисфункції, а іноді й до повної втрати рухової активності при ураженні спинного мозку. Про необхідність швидкого розв'язання проблеми вертеброгенного болю шляхом оптимізації терапії розповів Антон Олександрович Волосовець, д.мед.н., професор, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ).



А.О. Волосовець

Поширеність болю у спині

Поширеність БС є значною в усьому світі. Приблизно чверть обстежуваних дорослих відчувають БС хоча б один раз на місяць (Deyo et al., 2006). У США понад 49% дорослого населення має хронічний БС, у країнах Європи – 24% (Gore et al., 2012). Що стосується витрат, пов'язаних із БС, то у США на лікування або компенсування наслідків БС витрачається орієнтовно 135 млрд доларів щороку (Dieleman et al., 2020).

В Україні вертеброгенна патологія із тимчасовою втратою працездатності посідає друге місце у загальній структурі захворюваності і становить 20-30%. Своєю чергою у структурі захворюваності периферичної нервової системи (ПНС) це 80% усіх випадків втрати працездатності (Віничук та співавт., 2007).

Патофізіологія, патогенез та симптоми болю у спині

Неспецифічний скелетно-м'язовий біль розвивається у 85% випадків унаслідок патології міжхребцевого диска (без компресії спинномозкового корінця), ураження фасеткових суглобів та крижово-клубового зчленування. Біль, спричинений компресійною радикулопатією (7%), може виникати на тлі грижі міжхребцевого диска чи поперекового стенозу. Також імовірними причинами появи БС є травми, інфекції, пухлини та ревматичні захворювання (8%) (Zhou et al., 2024).

Є різні типи болю: ноцицептивний, нейропатичний та ноципластичний, що відображає механізми їх розвитку та особливості перебігу. Зазвичай біль виникає внаслідок зміни ноцицепції, потім додається нейропатичний компонент через ушкодження нервових структур, особливо у разі компресії нерва, що зумовлює поступовий перехід у нейропатичний біль. Своєю чергою ноципластичний біль розвивається, коли на тлі хронічного больового синдрому в головному мозку запускається так званий патологічний сигнал. Тож основне завдання клініцистів полягає в тому, щоб не допустити переходу больового синдрому в стадію нейропатичного або ноципластичного болю.

Вертеброгенна радикулопатія зазвичай призводить до часткової компресії з локальною демієлінізацією уражених корінців. Механізм розвитку ураження та дегенерації нерва за компресії або ушкодження включає такі етапи:

1. Порушення кровообігу та гіпоксія нерва, що виникає при зниженні постачання до нього із кров'ю кисню і поживних речовин.
2. Збільшення проникності мієлінових оболонок, що може спричинити втрату мієлінових оболонок та зниження ефективності передачі нервових імпульсів.
3. Розвиток дистрофічних змін у нервовій тканині може відбуватися через тривале зниження постачання кисню та поживних речовин до нерва.
4. Збільшення інтенсивності фіброзування та зменшення розміру нерва, що зазвичай стається через тривалу компресію або ушкодження нерва.
5. Розвиток вторинних змін, які включають збільшення кількості фіброblastів, зміну складу екстрацелюлярного матриксу та зростання активності фагоцитів.
6. Розвиток рубцевої тканини в місці ураження нерва, який може призводити до постійного його пошкодження.

Доповідач зауважив, що симптоми БС різняться залежно від глибини ураження. Так, БС може супроводжуватися рефлекторним синдромом, коли страждає лише міжхребцевий диск. Для нього характерні незначний БС,

що проходить із часом, посилення болю при поворотах тулуба та напруженість м'язів спини в ділянці болю. Такий БС зазвичай лікується амбулаторно.

Більш загрозливим станом є радикулопатія, за якої хворі скаржаться на сильний БС, що іррадіює в руку або ногу, здебільшого є довготривалим і минає із часом. Вона характеризується посиленням болю при русі, поворотах тулуба, відчуттям «поколювання» (парестезіями) або «оніміння» (гіпестезіями) в руці або нозі, а також легкою скутістю рухів кінцівки. М'язи спини в ділянці болю є напруженими. Радикулопатія потребує госпіталізації для додаткового обстеження та вибору терапії.

Україн загрозливим станом є радикуломієлопатія. Вона проявляється дуже сильним БС, що іррадіює в руку чи ногу та не минає з часом. Біль посилюється при кашлі (синдром Дежеріна), рухах та поворотах тулуба. Основними скаргами є оніміння руки або ноги, слабкість і скутість рухів у кінцівках (можливий парепарез). Окрім того, радикуломієлопатія може супроводжуватися

У разі виявлення ознак корінцевої компресії пацієнтові призначають консервативне лікування. Якщо воно не дало сприятливих результатів, необхідними є проведення МРТ і консультація нейрохірурга для визначення подальшої терапевтичної тактики (Malmivaara et al., 2017).

У разі дискогенної радикулопатії у пацієнта фіксуватимуться біль у попереково-крижовій ділянці з поширенням на нижню кінцівку (люмбоішіалгія), а також порушення чутливості, рефлексів та/або моторні порушення в зоні іннервації ураженого спинномозкового корінця (Zhou et al., 2024). З метою виключення радикулопатії проводять специфічні тести (Ласега, Мацкевича, Вассермана, Нері, Секара тощо), спрямовані на перевірку симптомів натягу нервових стовбурів і корінців.

При проведенні диференційної діагностики варто враховувати, що природа БС буває різною. Так, остеохондроз диференціюють із травматичним пошкодженням хребта із вторинним залученням ПНС, первинними пухлинами хребта чи метастазами, деформувальним спондило-

а саме інгібує холінестеразу та блокує калієву проникність мембрани. При цьому остання відіграє дуже важливу роль (Rubens et al., 2024).

При застосуванні іпідакрину гідрохлориду внаслідок блокади калієвої проникності мембрани відбуваються подовження реполяризаційної фази потенціалу дії збудженої мембрани і підвищення активності пресинаптичного аксону. Це сприяє збільшенню інтенсивності входу іонів кальцію у пресинаптичну термінал, результатом чого є підвищення викиду медіатора у пресинаптичну щілину у всіх синапсах. Зростання концентрації медіатора у синаптичній щілині сприяє потужнішій стимуляції постсинаптичної клітини внаслідок медіатор-рецепторної взаємодії. Своєю чергою в холінергічних синапсах інгібування холінестерази стає причиною ще більшого накопичення нейромедіатора у синаптичній щілині й посилення функціональної активності постсинаптичної клітини (як-то скорочення і проведення збудження).

Переваги іпідакрину ґрунтуються на подвійному ефекті (впливі на центральну нервову систему [ЦНС] та ПНС), що дозволяє розв'язати одразу дві важливі проблеми: розширити щоденну активність пацієнтів, відновлюючи рухові функції, та зменшити період непрацездатності (рисунком) (Дзяк та співавт., 2004; Hange et al., 2022).

У рандомізованому контрольованому дослідженні ІІ фази було показано, що додавання іпідакрину до традиційної терапії тунельного синдрому сприяло регресу нейропатичного больового синдрому в пацієнтів (Hange et al., 2022). Отже, застосування іпідакрину гідрохлориду на додаток до основного лікування суттєво поліпшує терапевтичні результати осіб із БС.

За словами пана Волосовця, для комплексного лікування БС доцільно використовувати оригінальний препарат іпідакрину **Нейромідін®** (АТ «Олайнфарм», Латвія). Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує ступеневу терапію при БС (Yang et al., 2020). Така стратегія передбачає два кроки. Спершу Нейромідін® застосовують в ін'єкційній формі внутрішньом'язово (1,5% розчину 1-2 рази на добу) протягом 10 днів. Надалі препарат слід приймати у пероральній формі в дозі 20 мг двічі на добу впродовж наступних двох місяців. За потреби курс лікування можна повторити 2-3 рази з інтервалом між курсами 2-4 тижні. Наявність ін'єкційної та таблетованої форм дає можливість підібрати індивідуальну схему терапії залежно від тяжкості захворювання.

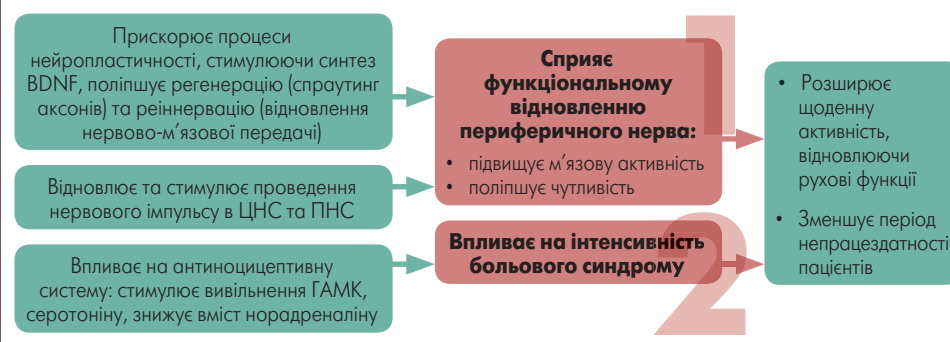
До переваг препарату Нейромідін® належать:

1. **Потрійний механізм дії:** він одночасно відновлює та стимулює передачу нервового імпульсу в ЦНС та ПНС, а також нормалізує чутливість.
2. **Вплив на працездатність:** препарат знижує кількість днів непрацездатності, оскільки є однаково ефективним за помірних і тяжких функціональних змін нервового корінця, що підтверджується даними електронейроміографії.

Маючи в арсеналі лікування такий препарат, як Нейромідін®, при веденні осіб із вертеброгенною радикулопатією можна охопити одразу кілька патогенетичних і терапевтичних цілей, як-то зменшення проявів больового синдрому, підвищення м'язової активності, поліпшення чутливості, а також функціональне відновлення і підвищення якості життя хворих. Додавання до стратегії терапії Нейромідину дозволяє запобігти розвитку ускладнень і надати швидку та якісну допомогу пацієнтам.

Підготувала **Олена Коробка**

Іпідакрин має суттєві переваги завдяки подвійному ефекту (на ЦНС і ПНС) та дозволяє розв'язати дві важливі проблеми



Примітки: BDNF – нейротрофічний мозковий фактор, ГАМК – γ-аміномасляна кислота.

Рисунок. Переваги іпідакрину, зумовлені його подвійним ефектом

Адаптовано за: Дзяк та співавт. [2004]; Hange et al. [2022]

атрофією м'язів кінцівки, порушенням роботи органів малого таза. Такі випадки потребують невідкладної госпіталізації та терапевтичних втручань.

Особливості діагностики

Первинне обстеження із приводу БС передбачає збір скарг та анамнезу хвороби й проведення фізикального огляду пацієнта. Під час діагностування важливо використовувати правило «червоних прапорців», в основі якого лежить пошук симптомів, що можуть свідчити про наявність системного захворювання чи невідкладних станів, які потребують додаткового оцінювання та специфічного лікування. Такі маркери включають: немеханічний характер болю, перенесені інфекційні захворювання, гострі порушення функцій органів таза, наявність активної патології органів малого таза / нирок, онкологічні хвороби в анамнезі тощо.

При виявленні подібних «сигналів» проводять лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові, аналіз на онкомаркери, визначення швидкості осідання еритроцитів, вмісту С-реактивного білка), магнітно-резонансну томографію (МРТ) (для виключення потенційно небезпечного захворювання) та скерують пацієнта до фахівця вузького профілю. Відсутність «червоних прапорців» підтверджує наявність у хворого неспецифічного БС та необхідність у відповідній терапії.

Якщо під час первинного обстеження у хворого зафіксовано прояви соматичної патології, що може бути причиною БС, його слід також скерувати до відповідного спеціаліста.

артритом, остеопорозом, туберкульозним спондилітом, ревматоїдним артритом, анкілозним спондилітом. Також це можуть бути проєкційний біль унаслідок захворювання внутрішніх органів, мієломна хвороба й коксартроз.

Лікування вертеброгенної радикулопатії

Терапія пацієнтів із вертеброгенною патологією має бути комплексною та включає застосування фармакологічних засобів і фізіотерапевтичних процедур. У разі неефективності консервативних методів та у тяжких випадках застосовують хірургічне лікування.

В амбулаторних умовах лікування вертеброгенного болю зазвичай передбачає приймання нестероїдних протизапальних препаратів, протинабрякову терапію та, опціонально, застосування вітамінів групи В (Malmivaara et al., 2017). Менеджмент хворих переважно спрямований на зменшення болю та поліпшення їхнього функціонального стану. Якщо ж на тлі радикулопатії наявне нейрональне ушкодження, тобто лишилися парестезії та неврологічний дефіцит, пацієнт має отримати терапію для:

- відновлення нейрональної провідності;
- зменшення ймовірності переходу больового синдрому в хронічний;
- поліпшення неврологічних функцій.

Антон Олександрович зауважив, що для відновлення нейрональної провідності ефективним є іпідакрину гідрохлорид. Це антихолінестеразний засіб, який чинить два молекулярних ефекти,

РИСПЕРОН®

надійний європейський рисперидон*



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РИСПЕРОН® (RISPERON®)

Лікарська форма. Таблетки містять 2 мг або 4 мг рисперидону, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Лікування шизофренії та інших психічних розладів, у тому числі підтримуюча терапія, у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на терапію, з метою запобігання рецидиву хвороби. Лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах (допоміжна терапія у комбінації з нормотиміками як початкове лікування або як монотерапія на період тривалістю до 12 тижнів). Короткочасне лікування вираженої агресії або тяжких психічних симптомів у пацієнтів з деменцією при існуванні загрози заподіяння шкоди собі чи іншим. Симптоматичне лікування зухвалих опозиційних розладів або інших розладів соціальної поведінки у дітей, підлітків та дорослих з розумовим розвитком нижче середнього або розумовою відсталістю, які мають прояви деструктивної поведінки (імпульсивність, аутоагресія). Симптоматичне лікування аутичних розладів у дітей віком від 5 років, у яких симптоми варіюють від гіперактивності до роздратованості (включаючи агресію, завдання собі тілесних ушкоджень, тривожність та патологічні циклічні дії). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до рисперидону або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Рисперон® випускається тільки за рецептом лікаря. **Реєстраційні посвідчення.** UA/13764/01/01, UA/13764/01/02. Термін дії посвідчення необмежений з 12.08.2019 р. Наказ МОЗ України від 20.02.2025 р. № 294. **Виробник:** Балканфарма-Дупниця АД, Болгарія. **Заявник:** ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка.

*Денисов Є.М. Основні стратегії перемикання антипсихотичних препаратів при лікуванні пацієнтів із психічними розладами. *НейроNews* № 6 (142), 2023.

Даний матеріал призначений виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я та переслідує професійні та наукові цілі. Детальна інформація про характеристики, лікувальні властивості і можливі побічні ефекти лікарського препарату Рисперон® для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників міститься в повній інструкції для медичного застосування. Якщо у вас є питання по препаратах компанії «УАБ «ФАРМЛІГА», ви можете звернутися до нас за адресою: «УАБ «ФАРМЛІГА», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. email: info@farmlyga.lt.

Схвалено до друку у березні 2025 р.

Є.М. Денисов, к.мед.н., доцент, Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький

Порівняльне дослідження препаратів рисперидону при лікуванні шизофренії та інших психотичних розладів

Шизофренія – поширений хронічний психічний розлад, на який страждають понад 24 млн осіб у світі. Шизофренія характеризується широким спектром психопатологічних симптомів, як-то позитивні (галюцинації, маячні думки, грандіозність, підозрілість, ворожість), негативні (притуплений афект, емоційна відстороненість, апатія, соціальна ізоляція), нейрокогнітивні (порушення концентрації уваги, зниження короткочасної пам’яті та швидкості обробки інформації, дезорганізація мислення) й афективні (тривожність, напруженість, почуття провини, депресія). У пацієнтів відзначається суттєве порушення якості життя й соціального функціонування, що включають роботу і навчання, незалежність та самостійність, соціальну активність, повсякденну діяльність, міжособистісну комунікацію тощо [1].

За рівнем глобального тягаря хвороби (DALY), шизофренія є однією із 20 найчастіших причин інвалідності у світі. Це потребує значних економічних витрат, які лише у США перевищують 150 млрд доларів на рік. Шизофренія скорочує тривалість життя та пов’язана із втричі вищою смертністю через поширеність факторів ризику (як-то ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром, дисліпідемія, куріння), збільшення кількості самогубств, погану підтримку здоров’я та недостатній доступ до профілактичної медицини, догляду і лікування порівняно із показниками загальної популяції [2].

Основою фармакологічного лікування шизофренії є застосування антипсихотичних препаратів. Вони використовуються з метою лікування гострих епізодів шизофренії, підтримувальної терапії та запобігання рецидиву захворювання в межах профілактики. Сучасні антипсихотики при лікуванні шизофренії контролюють психічний стан пацієнта, ефективні щодо полегшення позитивних та негативних симптомів, зменшують імовірність рецидиву захворювання, покращують якість життя і соціальне функціонування [3]. При лікуванні шизофренії та маніакальних епізодів на тлі біполярних розладів, за короткочасного застосування при виразній агресії або тяжких психічних симптомах у пацієнтів із деменцією, а також за симптоматичної терапії зухвалих опозиційних розладів або інших порушень соціальної поведінки у дітей, підлітків та дорослих із розумовою відсталістю, які мають прояви деструктивної поведінки, у психіатрії найчастіше застосовують атиповий антипсихотик рисперидон [4].

Попри те, що рисперидон є потужним антагоністом D₂-рецепторів, завдяки чому зменшує виразність позитивних симптомів шизофренії, він рідше викликає пригнічення рухової активності та каталепсію, ніж класичні нейролептики. Збалансований центральний антагонізм препарату щодо серотоніну й дофаміну може сприяти зниженню частоти появи екстрапірамідних побічних ефектів і розширенню терапевтичної активності стосовно негативних та афективних симптомів шизофренії [5].

Таблиця 1. Клініко-соціальні показники пацієнтів із психотичними розладами, які приймали препарати рисперидону	
Клініко-соціальні показники	Пацієнти, що отримували препарати рисперидону (n=280)
Вік До 20 років 21-25 років 26-30 років 31-35 років >35 років	 17 (6,1%) 20 (7,1%) 45 (16%) 57 (20,4%) 141 (50,4%)
Стать Чоловіки Жінки	 147 (52,5%) 133 (47,5%)
Вік початку захворювання До 15 років 16-20 років 21-25 років 26-30 років Від 30 років	 24 (8,6%) 60 (21,4%) 108 (38,6%) 59 (21%) 29 (10,4%)
Тривалість захворювання До 6 місяців 6-12 місяців 1-5 років 6-10 років Від 30 років	 50 (17,8%) 38 (13,6%) 59 (21%) 81 (28,9%) 52 (18,7%)
Фактори виникнення поточного психотичного епізоду Психотравма / значний стрес Коморбідні соматичні захворювання Вживання психоактивних речовин Відсутність комплаєнсу Інші	 69 (24,6%) 23 (8,3%) 27 (9,6%) 146 (52,4%) 15 (5,1%)

Питання оцінки терапевтичної еквівалентності повною мірою адресується до дженериків рисперидону, які протягом багатьох років посідають одну із лідируючих позицій серед інших атипових антипсихотичних засобів при лікуванні шизофренії [6]. За останнє десятиліття кількість дженериків рисперидону на українському фармацевтичному ринку прогресивно збільшилася за рахунок появи як препаратів закордонного, так і вітчизняного виробництва, серед яких Рисперон, Торендо, Рілептим, Риспаксол, Росемід, Риспетрил, Ерідон, Нейриспін тощо [7].

Проблема вибору різних препаратів рисперидону є дуже актуальною на етапі амбулаторної підтримувальної терапії, особливо якщо хворі змушені використовувати ліки самостійно.

Було проведено дослідження, присвячене порівняльному оцінюванню ефективності, переносимості та безпеки дженериків рисперидону, які застосовуються в Україні при лікуванні шизофренії та інших психотичних розладів.

Матеріали й методи дослідження

Багатоцентрове порівняльне відкрите 12-тижневе дослідження ефективності, переносимості та безпеки препаратів рисперидону включало 280 хворих на шизофренію та інші психотичні розлади, які спостерігалися у психіатричних закладах Київської, Дніпропетровської, Львівської, Тернопільської, Вінницької, Чернігівської, Миколаївської, Харківської, Черкаської, Одеської, Рівненської, Волинської, Полтавської областей.

Критерії включення:

- амбулаторні пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 50 років із діагнозом шизофренії або інших психотичних розладів за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) – F20-F29, які приймали пероральні дженерики рисперидону в стабільних дозах упродовж щонайменше трьох місяців перед включенням у дослідження;
- підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

До критеріїв виключення належали: гострий психотичний стан із психомоторним збудженням; клінічно значущі негативні та/або нейрокогнітивні симптоми; критерії залежності від психоактивних речовин; клінічно значущі супутні соматичні та/або неврологічні захворювання; активні суїцидальні думки та/або поведінка впродовж шести місяців; ризик заподіяння шкоди собі або іншим особам; відсутність вагітності та грудного вигодовування у жінок.

Таблиця 2. Розподіл встановленого клінічного діагнозу в пацієнтів із психотичними розладами, які приймали препарати рисперидону	
Клінічний діагноз	Пацієнти, що отримували препарати рисперидону (n=280)
Шизофренія (F20)	178 (63,5%)
Гострий поліморфний психотичний розлад із симптомами шизофренії (F23.1)	136 (12,8%)
Гострий шизофреноподібний психотичний розлад (F23.2)	15 (5,4%)
Шизотиповий розлад (F21)	2 (4,4%)
Гострий поліморфний психотичний розлад без симптомів шизофренії (F23.0)	11 (3,9%)
Шизоафективний розлад, маніакальний тип (F25.0)	9 (3,2%)
Шизоафективний розлад, депресивний тип (F25.1)	8 (2,8%)
Шизоафективний розлад, змішаний тип (F25.2)	7 (2,6%)
Маячний розлад (F22)	4 (1,4%)

Оцінку ефективності, переносимості й безпеки препаратів рисперидону при лікуванні шизофренії та інших психотичних розладів проводили три рази впродовж усього дослідження: за першого (місяць 1), другого (місяць 2) та третього візиту (місяць 3).

Під час дослідження застосовувалися клініко-соціальний, соціально-психологічний, клініко-психопатологічний та математико-статистичний методи. Крім того, з метою вивчення клініко-соціальних показників у обстежених було розроблено напівструктуровану анкету, яка включала соціально-демографічні та клінічні відомості пацієнтів: вік, стать, вік початку і тривалість захворювання, фактори виникнення поточного епізоду, визначення препаратів рисперидону, комплаєнс за останній місяць (оцінка прихильності до терапії, суб’єктивна задоволеність під час лікування).

Під час лікування препаратами рисперидону використовувалася шкала загального клінічного враження для оцінки тяжкості психотичних розладів (CGI-S) [8]. Рівень дотримання режиму терапії визначали за допомогою шкали оцінки прихильності до лікування (MARS) [9]. Структуру та тяжкість небажаних явищ, пов’язаних із прийманням антипсихотиків, аналізували за допомогою шкали нейролептичних побічних ефектів Глазго (GASS) [10]. Для математико-статистичного методу дослідження застосовували програмне забезпечення Microsoft Excel 2023. Кількісні математичні зміни були наведені як середні значення та стандартне відхилення. Для аналізу непараметричних статистичних змінних слугував U-критерій Манна – Уїтні. Показник $p < 0,05$ вважався статистично достовірним.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз клініко-соціальних показників продемонстрував, що половина обстежених знаходилася у віковій групі від 35 років (50,4%; $p < 0,05$). У суттєвішій частки пацієнтів (60%) початок психічного захворювання припадав на вік 16-20 років ($p < 0,05$), його тривалість становила до 5 років (52,4%; $p < 0,05$). У більшості випадків (52,4%) основною причиною виникнення поточного психотичного епізоду була низька прихильність до лікування ($p < 0,05$) (табл. 1).

Переважаюча більшість учасників (63,5%) за МКХ-10 мала клінічний діагноз параноїдної шизофренії з різним типом перебігу. В решті хворих (36,5%) спостерігалися інші психотичні порушення (табл. 2).

Із метою дослідження серед 280 хворих на шизофренію та інші психотичні розлади, що приймали препарати рисперидону різних брендів, 232 (82,9%) були переведені за медичними показаннями на препарат Рисперон®. Серед інших дженериків рисперидону Ерідон приймали 86 осіб (37,1%), Торендо – 40 (17,3%), Росемід – 28 (12,1%), Риспаксол – 23 (10%), Рілептим – 19 (8,2%), Риспетрил – 10 (7,3%), Нейриспін – 16 (6,9%) та Рисперидон-Сандоз – 3 (1,1%).

Добова доза рисперидонів становила від 1 до 12 мг. Середня добова доза рисперидону була $4,22 \pm 1,70$ мг.

Таблиця 3. Нейролептичні побічні ефекти у пацієнтів під час приймання препаратів рисперидону за шкалою GASS		
Небажані явища	Рисперон® (n=280)	Інші рисперидони (n=232)
Відсутні	107 (38,2%)	47 (20,2%)
Екстрапірамідні симптоми	18 (6,4%)	25 (10,8%)
Акатизія	20 (7,2%)	28 (12%)
Інсomnia	14 (5%)	23 (9,9%)
Метаболічний синдром (підвищення ваги)	55 (19,7%)	51 (21,9%)
Гіперпролактинемія	14 (5%)	10 (4,3%)
Сексологічні порушення	22 (7,8%)	25 (10,8%)
Зайва седація / сонливість	16 (5,7%)	15 (6,5%)
Ортостатична гіпотонія	6 (2,1%)	6 (2,7%)
Холінолітичні побічні ефекти	8 (2,9%)	2 (0,9%)
Загалом	280 (100%)	232 (100%)

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

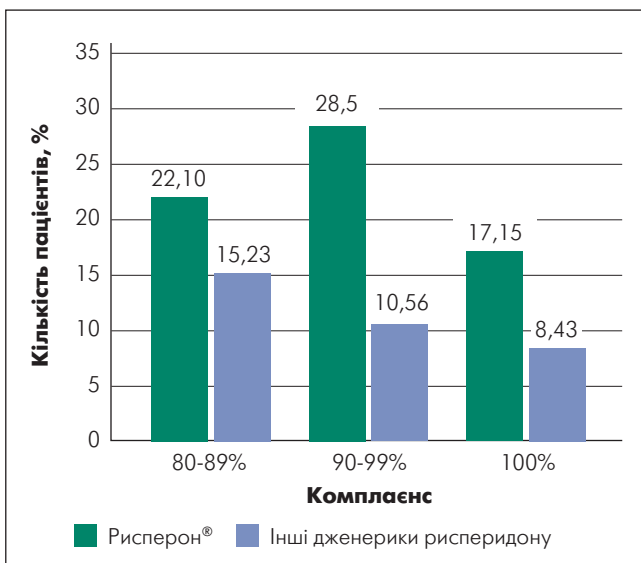


Рис. 1. Кількість пацієнтів, які мали комплаєнс 80-100% під час приймання препаратів рисперидону

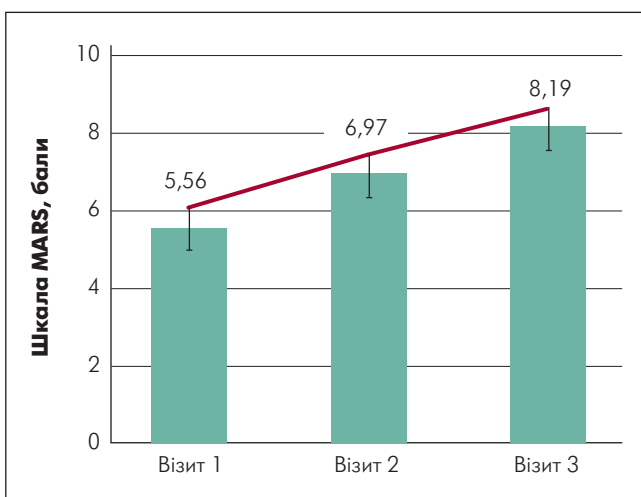


Рис. 2. Динаміка дотримання пацієнтами режиму терапії препаратом Рисперон®

Варто зазначити, що 86,9% пацієнтів, які приймали Рисперон®, мали середній та високий рівень прихильності до терапії за останні три місяці лікування на відміну від 73,7% осіб при використанні рисперидонів інших брендів. Особливу увагу до себе привертають хворі, в яких під час застосування Рисперону комплаєнс становив 80-100%, на відміну від тих, хто отримував інші дженерики (рис. 1). Динаміка дотримання режиму лікування за шкалою MARS під час приймання препарату Рисперон®, відображена на рисунку 2.

Під час першого візиту (місяць 1) середня оцінка прихильності до терапії у пацієнтів, які перейшли з інших дженериків рисперидону на Рисперон®, становила $5,56 \pm 2,3$ бала, що відповідало помірному рівню. Впродовж застосування препарату Рисперон® середня оцінка дотримання режиму лікування достовірно збільшилася до $8,19 \pm 1,62$ бала на третьому візиті (місяць 3), що свідчило про високий комплаєнс серед хворих ($p < 0,001$).

Необхідно також відзначити, що переважна більшість учасників (84,7%), які приймали Рисперон®, були задоволені своїм лікуванням на відміну від 68,6% тих, хто отримував інші рисперидони ($p < 0,05$) (рис. 3). На додаток, переважна частка пацієнтів (90,7%) на тлі терапії препаратом Рисперон® мала покращення суб'єктивної оцінки ефективності лікування різного ступеня на відміну від 76,5% тих, хто застосовував рисперидони інших брендів ($p < 0,05$) (рис. 4). При цьому суб'єктивне поліпшення ефективності терапії $>50\%$ наприкінці дослідження демонструвала більшість хворих (57,6%) на препараті Рисперон®.

Під час переходу з інших дженериків рисперидону на Рисперон® середня оцінка тяжкості психічного розладу на первинному огляді (візит 1) становила $4,38 \pm 0,69$ бала, що відповідало психічному захворюванню помірного/тяжкого ступеня. Вже через місяць лікування (візит 2) препаратом Рисперон® виразність психічного розладу в пацієнтів достовірно зменшилася до низького/помірного ступеня ($3,68 \pm 0,67$ бала; $p < 0,05$). Своєю чергою наприкінці терапії (візит 3) тяжкість психічного розладу вже була чітко низькою ($3,02 \pm 0,65$ бала; $p < 0,001$) (рис. 5).

Структура нейролептичних побічних ефектів за шкалою GASS у пацієнтів, які приймали Рисперон® та інші дженерики рисперидону, показана в таблиці 3.

Результати демонструють, що третина пацієнтів (38,2%), які приймали Рисперон®, взагалі не мала нейролептичних побічних ефектів на відміну від осіб, що отримували інші препарати рисперидону (20,2%; $p < 0,001$). Водночас у хворих, які застосовували інші дженерики рисперидону, найчастіше спостерігалися метаболічний



Рис. 3. Суб'єктивна оцінка задоволеності пацієнтів лікуванням препаратами рисперидону

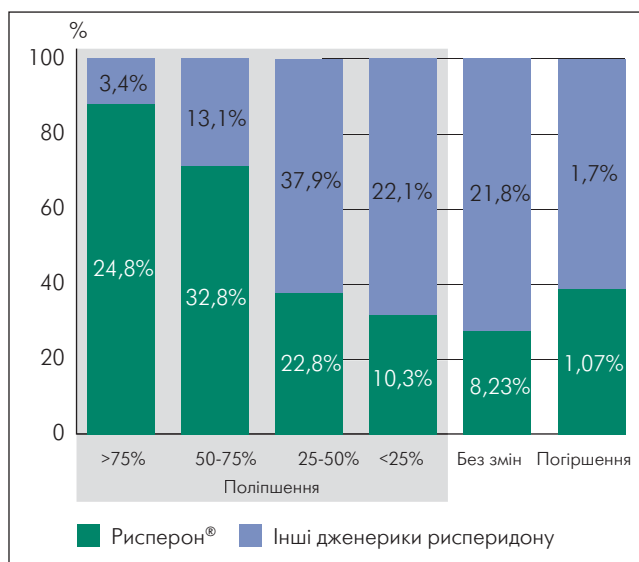


Рис. 4. Суб'єктивна оцінка ефективності лікування препаратами рисперидону

синдром (21,9%), акатизія (12%; $p < 0,05$), екстрапірамідні симптоми (10,8%; $p < 0,05$) – паркінсонізм, дискінезія, дистонія, а також сексологічні порушення (10,8%; $p < 0,05$). Загальна оцінка тяжкості нейролептичних побічних ефектів у пацієнтів під час приймання препарату Рисперон® за шкалою GASS продемонстрована на рисунку 6.

Під час переходу від інших дженериків рисперидону на Рисперон® середня загальна оцінка тяжкості нейролептичних несприятливих явищ становила $12,91 \pm 6,10$ бала та відповідала помірному ступеню. Вже через місяць приймання препарату Рисперон® тяжкість нейролептичних побічних ефектів за шкалою GASS достовірно знизилася до легких проявів ($9,99 \pm 7,34$ бала; $p < 0,05$), а наприкінці лікування відповідала низькому рівню, або ж вони взагалі були відсутні ($4,58 \pm 2,28$ бала; $p < 0,001$).

Також варто зауважити, що під час терапії препаратом Рисперон® порівняно із попереднім застосуванням інших дженериків рисперидону в 92,2% пацієнтів зменшилося суб'єктивне переживання тяжкості нейролептичних побічних ефектів (рис. 7).

Звертає на себе увагу той факт, що наприкінці лікування 44% пацієнтів, які приймали Рисперон®, відзначили певне зниження тяжкості нейролептичних ефектів порівняно із попереднім лікуванням іншим рисперидоном, 32% – значне їх зменшення, а 16% – повне зникнення ($p < 0,001$). Водночас тільки у 8% учасників була відсутня позитивна динаміка суб'єктивного переживання тяжкості небажаних явищ.

Висновки

Вперше в Україні було проведено багатоцентрове порівняльне дослідження ефективності та переносимості препаратів рисперидону різних брендів при лікуванні шизофренії та психотичних розладів. За результатами, було продемонстровано перевагу препарату Рисперон® над іншими дженериками рисперидону. У переважній більшості пацієнтів, які застосовували Рисперон®, відзначалися:

- найвищий комплаєнс;
- найкраща задоволеність лікуванням;
- поліпшення ефективності терапії.

Наприкінці лікування тяжкість психічного розладу знизилася до легких проявів, а несприятливі явища були слабо вираженими або взагалі відсутні. Під час використання препарату Рисперон® порівняно із попередньою терапією іншими дженериками рисперидону тяжкість нейролептичних побічних ефектів у пацієнтів зменшилася.

За рахунок швидкої дії Рисперон® є препаратом вибору для купірування агресії та ажитації, а завдяки стабільному ефекту контролює виникнення маячних думок та галюцинацій, тому потужно знижує психотичні симптоми.

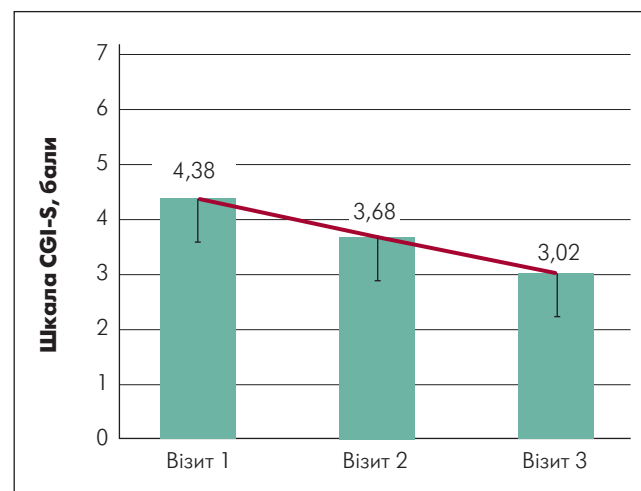


Рис. 5. Динаміка тяжкості психічного розладу під час приймання препарату Рисперон®

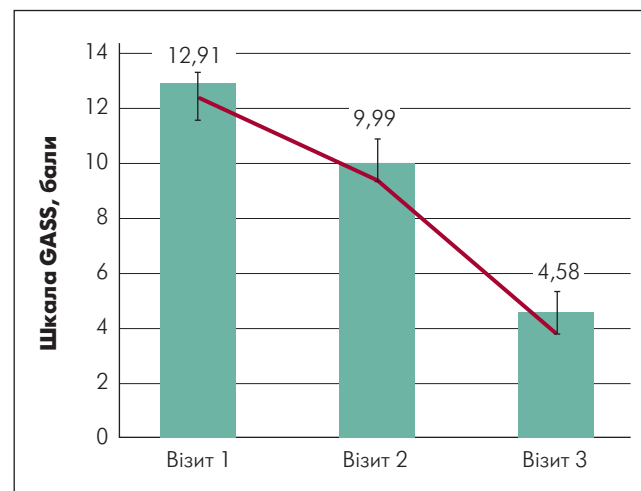


Рис. 6. Динаміка тяжкості нейролептичних побічних ефектів під час приймання препарату Рисперон®

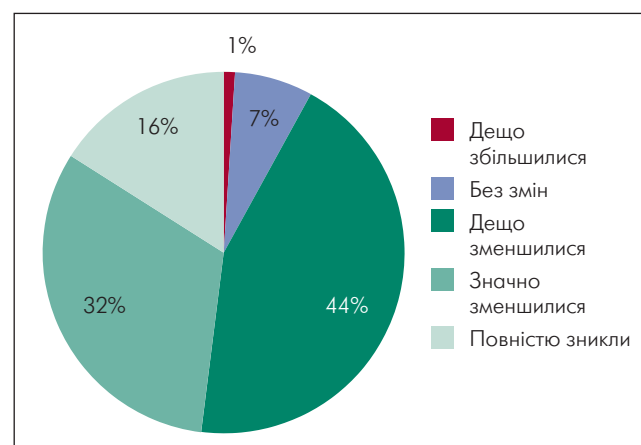


Рис. 7. Загальна оцінка суб'єктивного переживання тяжкості нейролептичних побічних ефектів у пацієнтів, які приймали Рисперон®

Рисперон® – еталонний рисперидон із кращою переносимістю та безпекою, що має міжнародні сертифікати якості виробництва та доведену клінічну біоеквівалентність. Рисперон® заслужив довіру як пацієнтів, так і лікарів та є лідером за призначеннями, що доведено великою кількістю задоволених терапією хворих.

Література

- Orsolini L., Pompili S., Volpe U. Schizophrenia: A Narrative Review of Etiopathogenetic, Diagnostic and Treatment Aspects // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – 11 (17). – P. 40-50.
- Xuanxuan L., Ning W., Song J., Liu J., Yuan J., Song R., Liu L., Mei L., Shuangshuang Y., Yudong W., Pan R., Weizhuo Y., Xiaoyu J., Yuxuan L., Yunfeng L., Xiaoni S., Jian C. The global burden of schizophrenia and the impact of urbanization during 1990-2019: An analysis of the global burden of disease study 2019 // Environmental Research. – 2023. – 232 (1). – P. 116-305.
- Karabulut E., Uslu E. Schizophrenia and medication adherence: Associated factors // Archives of Psychiatric Nursing. – 2024. – 49. – P. 47-54.
- Umbricht D., Kane J.M. Risperidone: efficacy and safety // Schizophr Bull. – 1995. – 21 (4). – P. 593-606.
- Hime A., Okamura T. Evaluation of the clinical efficacy of risperidone for untreated and treated cases of schizophrenia from various aspects // Psychiatry Clin Neurosci. – 2005. – 59 (5). – P. 556-562.
- Chih-Wei H., Sheng-Yu L., Liang-Jen W. Comparison of the effectiveness of brand-name and generic antipsychotic drugs for treating patients with schizophrenia in Taiwan // Schizophr Res. – 2018. – 193. – P. 107-113.
- Препарати рисперидону, зареєстровані в Україні: <https://compendium.com.ua/uk/result/?term=%D0%A0%D0%98%D0%A1%D0%9F%D0%95%D0%A0%D0%98%D0%94%D0%9E%D0%9D>.
- Busner J. The Clinical Global Impressions Scale // Psychiatry (Edgmont). – 4 (7). – P. 28-37.
- Hai Yan Chan A., Horne R., Hankins M., Chisari C. The Medication Adherence Report Scale: A measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2020. – 86 (7). – P. 1281-1288.
- Waddell L., Taylor M. A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects // Journal of Psychopharmacology. – 2008. – 22 (3). – P. 238-243.

Злоякісний нейролептичний синдром: клінічна картина, методи діагностики та лікування

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) – це рідкісний неврологічний розлад, який характеризується розвитком непередбачуваних ускладнень після застосування препаратів, що блокують дофамін, особливо антипсихотиків. ЗНС проявляється підвищенням температури тіла, м'язовою ригідністю та дисфункцією вегетативної нервової системи (ВНС). Лікування ЗНС базується на емпіричних підходах, які включають використання міорелаксантів і ретельний моніторинг стану пацієнта, зазвичай у відділенні інтенсивної терапії. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті E.F.M. Wijdicks та A.H. Rorper «Neuroleptic Malignant Syndrome», опублікованої у виданні New England Journal of Medicine (2024; 391: 1130-1138), в якій представлені методи діагностики, зокрема диференційної, та лікування ЗНС.

У середині 1950-х рр. XX ст. впровадження хлорпромазину, який належить до нового класу антипсихотичних препаратів, стало значним досягненням у психіатрії. Антипсихотики були відкриті випадково, під час пошуку допоміжних засобів для загальної анестезії та анагезії (Shen, 1999).

Антипсихотики, які блокують або змінюють функціонування дофамінергічної системи, є основними засобами лікування психозів, зокрема шизофренії (Seeman, 2021). Лікарські засоби із дофамін-блокувальними властивостями також застосовуються за станів, пов'язаних із делірієм, тривожних розладів, синдрому Туретта та нейрогастроінтестинальної дисфункції (Sadlonova et al., 2022; Garakani et al., 2022).

На ранньому етапі розвитку цих ліків було виявлено, що галоперидол може викликати як гіпокінетичні, так і гіперкінетичні моторні розлади, а також летальний синдром, що проявляється м'язовою ригідністю і гіпертермією. Цей стан отримав назву ЗНС. Психіатр Жан Деле (Jean Delay), який вивчав галоперидол, повідомив, що препарат пов'язаний із ризиком виникнення можливих вегетативних порушень або дисфункції ВНС (Delay et al., 1960).

Антипсихотичні засоби першого покоління (типові), такі як галоперидол, флуфеназин і пімозид, найчастіше асоційовані з розвитком ЗНС. Нині ці препарати все ще використовуються, зважаючи на їх ефективність та нижчу вартість порівняно із сучасними антипсихотиками (Trollor et al., 2012).

Матеріали з австралійської бази даних стосовно побічних реакцій на лікарські засоби свідчать про те, що ЗНС може виникати на тлі застосування антипсихотиків як першого, так і другого покоління (атипових). Однак препарати другого покоління характеризуються нижчою частотою розвитку ЗНС. Зокрема, при використанні клозапіну ЗНС проявляється менш виразною ригідністю, ніж інших ліків (Trollor et al., 2012).

Інші препарати, що блокують дофамін, такі як метоклопрамід, дроперидол, прохлорперазин, а також дофамін-виснажувальні засоби, наприклад тетрабеназин, також асоційовані з розвитком ЗНС. Однак імовірність виникнення ЗНС при їх застосуванні є значно нижчою (Friedman et al., 1985).

Синдром паркінсонізму-гіперпірексії, який є рідкісним станом, що нагадує ЗНС, може розвиватися після швидкого припинення приймання дофамінергічних засобів, що використовуються для лікування хвороби Паркінсона (ХП) (Friedman et al., 1985). У рідкісних випадках ЗНС спостерігається після використання стимуляції субталамічного ядра у пацієнтів із ХП на тлі відміни леводопи. Крім того, глибока стимуляція мозку може маскувати м'язову ригідність, що ускладнює діагностування даного синдрому (Govindappa et al., 2015).

Оскільки антипсихотичні препарати широко використовуються як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах, із проблемою ЗНС можуть стикатися медпрацівники різних спеціальностей. Зокрема, це сімейні лікарі, лікарі невідкладної допомоги, анестезіологи, реаніматологи, фахівці швидкої медичної допомоги та персонал закладів для осіб похилого віку.

Епідеміологія

За даними різних досліджень, ЗНС розвивається у близько 0,02-3% пацієнтів, які отримували препарати, що асоційовані з цим станом. Частота залежить

від досліджуваної популяції, типу препарату, тривалості його застосування, а також методів реєстрації та класифікації несприятливих реакцій (Strawn et al., 2007).

Дані масштабних досліджень, проведених в Японії та Австралії, свідчать, що смертність від ЗНС є нижчою при застосуванні атипичних антипсихотиків порівняно із традиційними засобами (Nakamura et al., 2012; Trollor et al., 2012). Проте ця різниця може пояснюватися поліпшенням медичної допомоги в період переходу від використання типових до атипичних препаратів.

У дослідженнях, які включали невелику кількість пацієнтів, описані такі фактори ризику розвитку ЗНС, як (Keck et al., 1989):

- зневоднення;
- застосування декількох антипсихотиків;
- високі та поступово зростаючі дози ліків;
- епізод ЗНС в анамнезі;
- внутрішньом'язовий шлях введення препаратів.

Водночас частота синдрому є настільки низькою, що достовірні асоціації з переліченими чинниками ризику залишаються недостатньо доведеними. Примітно, що багато випадків ЗНС описані навіть при використанні одного перорального препарату в стандартній дозі.

У пацієнтів з енцефалітом, асоційованим з анти-N-метил-D-аспартатними рецепторами, при лікуванні препаратами, які блокують дофамін, може спостерігатися підвищена схильність до розвитку симптомів, подібних до ЗНС. У дослідженні за участю осіб із цим типом енцефаліту в 47% хворих були описані «антипсихотична резистентність» і кілька ймовірних випадків явного ЗНС (Lejoste et al., 2016). Диференційна діагностика побічних ефектів антипсихотиків від проявів цього аутоімунного енцефаліту досі залишається серйозним клінічним викликом.

Поліморфізми генів, що кодують ферменти метаболізму препаратів, транспортери лікарських засобів і молекули-мішені, можуть впливати на терапевтичну відповідь та збільшувати ймовірність розвитку ЗНС. Проте ці генетичні фактори досліджувалися лише на невеликих вибірках, переважно у японській популяції.

Наприклад, варіанти гена, що кодує цитохром P450 2D6 (CYP2D6), які уповільнюють печінковий метаболізм цих препаратів, не асоційовані зі зростанням ризику ЗНС (Iwahashi et al., 1999). Так, у пацієнтів із ЗНС було виявлене переважання алеля A1 гена, що кодує дофаміновий рецептор D2 (DRD2). Однак дослідження генів DRD2, HTR1A і HTR2A, що кодують серотонінові рецептори 1A і 2A, а також гена, який кодує ріанодиновий рецептор 1 (RYR1), залучений до розвитку злоякісного гіпертермії, не показали значущої різниці в частоті виникнення ЗНС між пацієнтами із цими генетичними особливостями та контрольною групою (Mihara et al., 2003).

Описано декілька поліморфізмів генів CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 та ABCB1 (останній кодує білок-переносник із сімейства ABC), які впливають на фармакокінетику та рівні у плазмі таких препаратів, як оланзапін, клозапін, арипіпразол, рисперидон і кветіапін. Проте жоден із цих поліморфізмів не був однозначно пов'язаний із ЗНС (Carrascal-Laso et al., 2021).

Відомо про клінічний випадок пацієнта із шизофренією, в якого після лікування рисперидоном розвинувся «атиповий» ЗНС без ригідності. Він був носієм обох варіантів алелів CYP2D6. Подальше лікування оланзапіном, який переважно не метаболізується CYP2D6, не супроводжувалося побічними ефектами (Ochi et al., 2011).

Клінічна картина ЗНС

Згідно із критеріями Діагностичного та статистичного посібника з психічних захворювань 5-го перегляду (DSM-5), обов'язковими критеріями для встановлення діагнозу ЗНС є (APA, 2013):

- попереднє застосування препарату, що блокує дофамін;

- виразна м'язова ригідність;
- гарячка;
- принаймні два із таких симптомів, як діафорез (надмірна пітливість), дисфагія (порушення ковтання), тремор, нетримання сечі, порушення рівня свідомості, мутизм, тахікардія, підвищений або нестабільний артеріальний тиск (АТ), лейкоцитоз, збільшена активність креатинфосфокінази (КФК) у сироватці крові.

На практиці ідентифікація ЗНС є простішою, ніж це може здатися на основі зазначених критеріїв. Зазвичай анамнез, перелік застосовуваних ліків і клінічний контекст дозволяють швидко припустити зв'язок із препаратом, що асоційований із розвитком ЗНС. Однак ця кореляція не завжди є очевидною, особливо у випадках, коли пацієнт приймав медикаменти, які не використовуються для лікування психозу чи делірію.

ЗНС здебільшого проявляється дисфункцією ВНС, яка характеризується тахікардією, швидкими змінами рівня АТ (гіпер- або гіпотензією), підвищенням температури тіла до 40 °C і більше, делірієм, що у тяжких випадках переходить у катонію, збільшенням м'язового тону тощо. Першими ознаками синдрому часто є зміни АТ та м'язовий гіпертонус, хоча деякі дослідники наголошують на розвитку ранніх поведінкових змін.

Такий екстрапірамідний симптом, як м'язова ригідність за типом «свинцевої трубки» проявляється рівномірним опором під час пасивного руху кінцівок. Цей симптом можна тактильно диференціювати від спастичності, дистонії та спазму. Інколи ригідність супроводжується феноменом «зубчастого колеса», як за ХП. Однак незрозуміло, чи це паркінсонічний ефект препарату, що спричинив синдром, чи характерна риса ригідності при ЗНС. М'язова ригідність є менш вираженою при застосуванні антипсихотиків другого покоління, ніж першого (Trollor et al., 2012).

Інтенсивна ригідність може призводити до рабдоміолізу, різкого підвищення активності КФК у сироватці крові та розвитку ниркової недостатності. Лейкоцитоз також являє собою поширений прояв ЗНС. У разі екстрапірамідних розладів, якот ХП, навіть тяжка ригідність зрідка спричиняє настільки виразне ушкодження м'язів. Імовірним поясненням є те, що ригідність за цих захворювань менш інтенсивна, ніж при ЗНС, і зазвичай не асоційована із гіпертермією.

Період між початком застосування препарату і появою симптомів у середньому становить чотири дні, а медіанна тривалість захворювання — дев'ять днів. Однак симптоми можуть з'явитися як через один день після початку терапії, так і через понад 30 днів (Kuhlwilm et al., 2020). ЗНС загалом або його окремі компоненти тривають кілька днів і зазвичай сягають піку інтенсивності на 2-й чи 3-й день після початку захворювання.

У клінічній практиці лікарі стикаються із ЗНС рідше, ніж із паркінсонізмом, викликаним антипсихотиками.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Вважається, що паркінсонічні симптоми, такі як ригідність або дистонія, розвиваються у 30% пацієнтів, які отримують антипсихотичні препарати (Hardie et al., 1988). Ці прояви можуть помилково інтерпретуватися як ранні ознаки ЗНС, що ускладнює ранню діагностику.

Патогенез

Біологічна основа ЗНС залишається невідомою. Проте блокада дофамінових D₂-рецепторів, які належать до сімейства сполучених із G-білками рецепторів, є ймовірним механізмом, що лежить в основі розвитку даного стану. Ці рецептори зв'язують позаклітинний дофамін і чинять інгібувальний ефект. Вважається, що вони є основними терапевтичними мішенями дії антипсихотиків, які застосовуються для лікування шизофренії та інших нейропсихічних розладів (Hardie et al., 1988). Дофаміновий D₄-рецептор також асоційований із дією цієї групи препаратів, хоча не зрозуміло, чи антипсихотики (крім атипівих) значною мірою впливають на нього (Wong et al., 2003).

Дослідження на тваринних моделях показали, що кількіжне лікування галоперидолом спричиняє інактивацію нейронального збудження, відомою як блокада деполаризації (Grace et al., 2023). Повторна блокада деполаризації дофамінергічних шляхів, викликана антипсихотиками, корелює зі збільшенням їх клінічної ефективності, а блокада нігріостріатальної системи — з екстрапірамідними побічними ефектами (Toda et al., 2007). Ці відомості мають значення для розуміння механізму розвитку ЗНС. Проте дане питання ще недостатньо вивчене й потребує подальшого розгляду.

Інша гіпотеза, яка базується на даних досліджень початку 1990-х рр. XX ст., передбачає, що вегетативні симптоми ЗНС спричинені гіперактивністю симпатoadреналової системи. Це призводить до підвищення концентрації іонів кальцію всередині м'язових клітин, результатом чого є збільшення м'язового тону. Згідно із даним припущенням, блокада дофамінових рецепторів у гіпоталамусі порушує процеси тепловіддачі, а у хвостатому ядрі, блідій кулі й вентральному стріатумі спричиняє розвиток м'язової ригідності. Поєднання надмірного вироблення тепла зі зниженою тепловіддачею призводить до розвитку гіпертермії, яка є основною ознакою синдрому (Toda et al., 2007). У межах цієї гіпотези зміни психічного стану пояснюються виснаженням дофаміну в шляхах між середнім мозком, корою і лімбічною системою.

Натепер бракує доказів наявності первинного дефекту скелетної мускулатури або прямого токсичного впливу дофамін-блокувальних препаратів на м'язи. Однак в експериментальній моделі на тваринах було показано, що підвищення температури навколишнього середовища після внутрішньом'язового введення галоперидолу спричиняло збільшення електроміографічної активності (яку інтерпретували як ригідність) і активності КФК у сироватці крові. Ці ефекти зменшувалися при застосуванні дантролену (Tanii et al., 1996).

Інші синдроми гострої гіпертермії та ригідності

Диференційна діагностика ЗНС та інших станів, що супроводжуються ригідністю і гіпертермією, може бути складним завданням. Однак загальні умови, за яких розвиваються симптоми, анамнез та детальний аналіз тригерів і препаратів, що приймав пацієнт, є ключовими для встановлення правильного діагнозу.

Злоякісна гіпертермія

Злоякісна гіпертермія може виникати при використанні анестетиків та має спільні риси із ЗНС (підвищення температури тіла та м'язова ригідність). Відмінність полягає у клінічних умовах та часі появи симптомів після застосування препарату. Проте якщо антипсихотики використовувалися для індукції анестезії або були нещодавно призначені для лікування психічного чи іншого розладу, диференціальна діагностика може бути ускладненою.

Тепловий удар та інтоксикації

Тепловий удар, синдроми відміни та гостра інтоксикація рекреаційними наркотиками, такими як амфетаміни, кокаїн, MDMA (3,4-метилендіоксиметамфетамін) і фенциклідин, можуть супроводжуватися симптомами, подібними до проявів ЗНС.

Синдром відміни міорелаксантів

Різка припинення приймання міорелаксантів, таких як баклофен, може спричинити м'язову ригідність і зміни психічного стану, що схожі на прояви ЗНС.

Гострий серотоніновий синдром

У разі гострого серотонінового синдрому розвивається гостра дизавтономія, яку можна помилково прийняти за ЗНС. Однак є низка відмінностей: для серотонінового синдрому характерні гіперрефлексія, клонус, міоклонус і тремтіння, що не є ознаками ЗНС. При ЗНС спостерігається м'язова ригідність за типом «свинцевої трубки», тоді як при серотоніновому синдромі переважає спастичність. Серотоніновий синдром супроводжується гіперрефлексією, тоді як при ЗНС сухожильні рефлексії знижені або залишаються нормальними. Серотоніновий синдром може викликати міоклонус у ногах, який поширюється на грудну клітку, живіт, руки і навіть впливає на рухливість очей (Boyer et al., 2005). Обидва синдроми іноді супроводжуються саливацією.

Примітно, що метоклопрамід, який є потенційним тригером ЗНС, також може загострювати серотоніновий синдром. Є повідомлення про одночасний розвиток цих двох синдромів на тлі використання препаратів із подвійною (антидофамінергічною та серотонінергічною) дією, наприклад, тефлулазину.

Кататонія

Екстремальна кататонія, відома як летальна кататонія, також може нагадувати ЗНС, особливо в умовах відділення невідкладної допомоги за відсутності детального медичного анамнезу. Обидва стани інколи супроводжуються підвищенням рівня КФК у сироватці крові (Neckers et al., 2023). Діагностична плутанина виникає, коли ЗНС викликає стан, подібний до кататонії. Проте такі риси, як стереотипія, катаплексія та манірність допомагають відрізнити кататонію від ЗНС.

Лихоманка невідомого походження

ЗНС іноді розглядається як можливий фактор розвитку лихоманки невідомого походження, оскільки для обох станів характерний лейкоцитоз (Haidar et al., 2022). Водночас ЗНС може бути помилково діагностований як інфекційне ураження. Однак відмінність між цими станами зазвичай очевидна, оскільки прояви гарячки та інфекції (кожної окремо), не схожі на повну клінічну картину ЗНС.

Лікування

Лікування пацієнтів із ЗНС потребує інтенсивного клінічного моніторингу та контролю факторів ризику ускладнень і смерті. Окрім припинення приймання провокувального препарату (за можливості), терапія передбачає багаторівневий підхід до основних проявів синдрому, як-от нестабільність АТ, гіпертермія та рабдоміоліз через виразну ригідність і ризик дихальної недостатності (ДН) (Bienvenu et al., 2012).

Пацієнти із ЗНС можуть мати гостру ДН через ригідність м'язів верхніх дихальних шляхів, дихальної мускулатури та діафрагми. Також можлива аспірація слини або вмісту шлунка через неефективний кашльовий рефлекс. У таких випадках показані інтубація та проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Виразна саливація може потребувати застосування муколітичних або антихолінергічних препаратів, таких як глікопіролат (McGeachan et al., 2017). Тяжкий перебіг ЗНС включає виразну ригідність, кататонію або сплутаність свідомості, температуру $\geq 40^{\circ}\text{C}$ і частоту серцевих скорочень ≥ 120 уд./хв.

Натепер немає клінічних настанов та уніфікованих стандартних рекомендацій щодо ведення осіб із ЗНС. Незважаючи на обмеженість даних проспективних досліджень, ефективними можуть бути різні терапевтичні підходи, а лікування має бути адаптованим до потреб конкретного пацієнта.

Серцево-судинні ускладнення

Більшість хворих на ЗНС мають тахікардію та коливання АТ. У молодих осіб ці симптоми можуть вважатися прийнятним побічним ефектом, однак у літніх пацієнтів з ішемічною хворобою серця вони здатні призводити до ішемії, викликаній надмірним навантаженням (інфаркт міокарда типу 2), і підвищення рівня тропоніну в сироватці крові. Чи можуть антипсихотики безпосередньо пошкоджувати серцевий м'яз, залишається невідомим (Wang et al., 2020).

Нейропсихічні симптоми

Для пацієнтів можуть бути характерними ступор і німота або, навпаки, збудження та стан делірії. Для контролю цих симптомів (за уникнення повторного введення антипсихотиків) може бути використаний дексмететомідин — селективний агоніст α -адренорецепторів короткої дії з седативними та анксиолітичними властивостями.

Електролітні порушення та метаболічний ацидоз

Тяжкі випадки ЗНС супроводжуються гіпокальціємією, гіпомагніємією, гіпо- та гіпернатріємією, гіперкаліємією та метаболічним ацидозом. Ці порушення потребують відповідної корекції.

Рабдоміоліз і дегідратація

Переважає більшість пацієнтів із гарячкою страждають на зневоднення, а на тлі м'язової ригідності відбувається розпад м'язової тканини, що призводить до підвищення активності КФК (до 10 000 Од/л і більше). На початку захворювання активність КФК буває нормальною, що може створювати хибне відчуття відсутності тяжкого стану. Для підтримки еуволемії та лікування рабдоміолізу необхідне внутрішньовенне введення значних об'ємів рідин, із цільовим діурезом приблизно 200–300 мл/год (Michelsen et al., 2019). У випадках тяжкої гіперкаліємії, гіпокальціємії, азотемії або перевантаження рідиною може розглядатися застосування діалізу.

Синдром здавлення

У виняткових випадках рабдоміоліз може спричинити компартмент-синдром (синдром здавлення, синдром підвищеного внутрішньофасціального тиску). Це потребує проведення фасціотомії.

Гіпертермія

Гіпертермія лікується антипіретиками, такими як пероральний парацетамол у дозі 1000 мг що шість годин. Також застосовується метод випарного охолодження із застосуванням аерозолів і вентиляторів або, що ефективніше, поверхневої терморегуляції.

Тяжкі гемодинамічні розлади

У тяжких випадках для контролю температури, тахікардії та нестабільного АТ можуть застосовуватися клонідин (агоніст α -адренорецепторів) або блокатори кальцієвих каналів, такі як клевідипін або нікардипін (Colomy et al., 2023).

М'язова ригідність

Ригідність м'язів оцінюється під час клінічного огляду. У легких випадках для зниження м'язового тону можна застосовувати лоразепам, який сприяє розслабленню м'язів. Якщо м'язова ригідність зберігається або посилюється, рекомендоване використання дантролену — міорелаксанту прямої дії, який інгібує вивільнення кальцію в саркоплазматичному ретикулумі. Він зменшує ригідність, гіпертермію та активність КФК у сироватці крові (Ngo et al., 2019). Проте застосування високих доз дантролену асоційоване із ризиком гепатотоксичності, тому слід проводити ретельний моніторинг функції печінки.

Альтернативні методи лікування

Бромокриптин або амантадин можуть бути запропоновані як альтернативні препарати. Ці засоби є агоністами дофаміну, які витісняють із клінічної практики застосування антагоністів дофамінових рецепторів і зазвичай асоційовані з незначною кількістю побічних ефектів за короткострокового використання (Woo et al., 1986).

Показання до специфічної терапії

Специфічні дофамінергічні втручання зазвичай виправдані, коли основна температура тіла досягає 38-40 °С, а ригідність є помірною або тяжкою. Про останнє свідчить перехід від легкої ригідності з феноменом «зубчастого колеса» (що визначається пальпаторно) до стійкої ригідності.

Електросудомна терапія

У загрозованих для життя випадках швидкий ефект може забезпечити електросудомна терапія. Вона використовується для пацієнтів, які не відповідають на інші методи лікування. Механізм впливу електросудомної терапії при ЗНС дотепер залишається невідомим, як і механізм її ефективності за депресії та кататонії (Morcos et al., 2019).

Оптимальна тривалість кожного виду лікування при ЗНС та методи регулювання чи припинення терапії ще не встановлені. Практичні підходи можуть варіювати залежно від відділення інтенсивної терапії. У деяких випадках фармакологічне лікування триває кілька днів, в інших – тижнів, особливо якщо провокувальний препарат має тривалий період дії.

Загальні принципи інтенсивної терапії включають профілактику стресових виразок у пацієнтів на ШВЛ та профілактику тромбозу глибоких вен із застосуванням підшкірного гепарину або еноксапарину (Cook et al., 2024; Samuel et al., 2023).

Після припинення приймання провокувального препарату його повторного призначення зазвичай уникають. Однак це може ускладнити контроль основного захворювання, для лікування якого він був призначений. Інші психотропні засоби, такі як літій, антихолінергічні та серотонінергічні ліки, за можливості також виключають, щоб уникнути плутанини в оцінюванні симптомів ЗНС. Негайне усунення ефектів антипсихотиків тривалої дії неможливе через їх пролонговане вивільнення. Деякі препарати потребують до 60 днів для виведення із кровообігу. У випадку пероральних антипсихотиків короткої дії спонтанне зниження концентрації препарату до низьких рівнів зазвичай відбувається протягом 3-5 днів.

Основні методи в лікуванні пацієнтів із ЗНС

- Дихальна підтримка:
 - інтубація та ШВЛ при загрозі ДН через ригідність м'язів дихальних шляхів і діафрагми;
 - уникнення аспірації шляхом ретельного моніторингу кашльового рефлексу та використання муколітиків або антихолінергічних засобів (наприклад, глікопіролату) при гіперсаливації.
- Контроль гіпертермії:
 - використання охолоджувальних пристроїв (випарне охолодження, поверхнева терморегуляція);
 - застосування антипіретиків, наприклад ацетамінофену.
- Корекція метаболічних порушень:
 - усунення гіперкаліємії, гіпокальціємії, гіпонатріємії, метаболічного ацидозу;
 - внутрішньовенне введення рідин для підтримання еуволемії та профілактики рабдоміолізу (цільовий діурез: 200-300 мл/год).
- Лікування м'язової ригідності:
 - лоразепам для полегшення стану за легких випадків;
 - дантролен як міорелаксant прямої дії за тяжких випадків;
 - у разі стійкої ригідності та гіпертермії – бромокриптин або амантадин.
- Профілактика ускладнень:
 - профілактика тромбозу глибоких вен (гепарин або еноксапарин);
 - профілактика стресових виразок у пацієнтів на ШВЛ.
- Особливі втручання:
 - електросудомна терапія для рефрактерних випадків;
 - хірургічне втручання, наприклад фасціотомія у разі розвитку синдрому здавлення.

Покроковий підхід до лікування пацієнта із ЗНС у відділенні інтенсивної терапії продемонстровано на рисунку. Представлений алгоритм забезпечує систематичний підхід до лікування ЗНС, фокусуючись

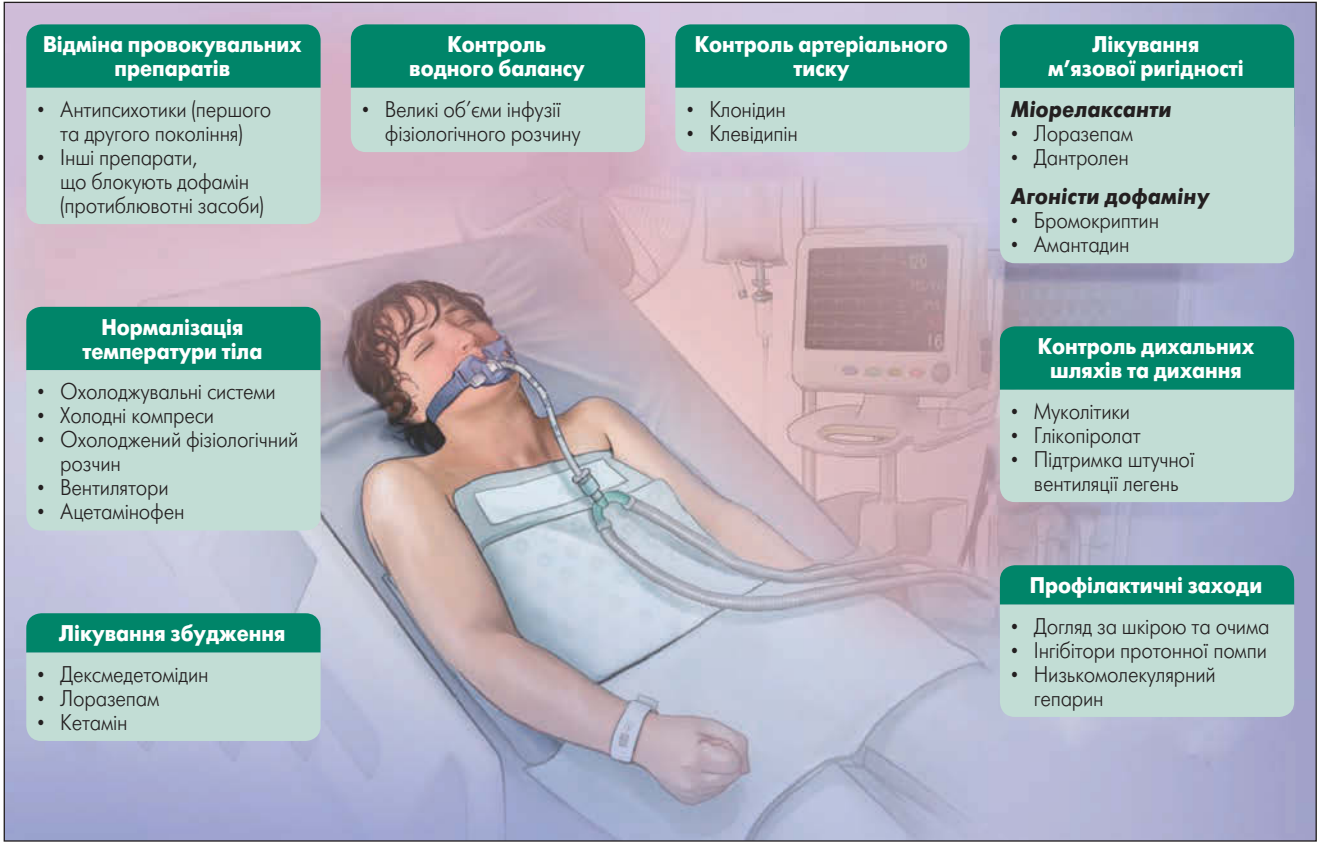


Рисунок. Ведення пацієнтів із ЗНС у відділенні інтенсивної терапії

Адаптовано за E.F.M. Wijdicks та A.H. Ropper (2024)

на стабілізації стану пацієнта та усуненні основних симптомів і ускладнень.

Прогноз

Тривалість одужання при ЗНС зазвичай становить 7-11 днів і може бути приблизно спрогнозована на основі тривалості періоду напіввиведення провокувального препарату (Woodbury et al., 1992). Крім того, різні терапевтичні підходи по-різному впливають на час до повного одужання. Наприклад, при використанні заходів підтримувальної терапії тривалість одужання в середньому становить 15 днів, при застосуванні дантролену – 9 днів, бромокриптину – 10 днів. Дані аналізу випадків свідчать, що застосування дофамінергічних препаратів асоційоване із нижчою смертністю порівняно із показником у пацієнтів, які не отримували ці засоби (Sakkas et al., 1991).

Описані лише одиничні випадки, за яких ЗНС тривав місяцями й супроводжувався резидуальними явищами кататонії та моторних розладів. Раніше рівень смертності від ЗНС у середньому становив 20-30%; згідно із даними сучасних досліджень, цей показник знизився до 4,7% через 30 днів захворювання, до 9,9% через 90 днів та до 15,1% через рік. Це свідчить про можливі пізні ускладнення, такі як аспіраційна пневмонія або ниркова недостатність, що можуть бути летальними (Sakkas et al., 1991). Пролонгований період відновлення також підвищує ризик вентиляційно-асоційованої пневмонії та сепсису.

Як відомо, рекомендовано переводити пацієнта зі ШВЛ за умови:

- стабілізації функції легень;
- зменшення кількості бронхіальних виділень;
- зниження осьової ригідності, яка перешкоджає диханню.

Серед найчастіших ускладнень ЗНС виділяють рабдоміоліз і гостру ниркову недостатність, частота яких може сягати до 30% випадків у стаціонарних хворих із діагнозом ЗНС. Розвиток в осіб із ЗНС гострої ДН і сепсису, а також наявна супутня серцева недостатність не є незалежними предикторами смерті, хоча вони залишаються модифікованими факторами ризику розвитку ускладнень та несприятливого прогнозу (Modi et al., 2016).

Повторне призначення антипсихотиків пацієнтам які перенесли ЗНС, теоретично може спричинити рецидиву ЗНС навіть через два роки після першого епізоду (Wells et al., 1988). Проте через наявність основного психічного захворювання інколи потрібне відновлення терапії. Окремі групи експертів вважають, що варто очікувати приблизно два тижні або довше, якщо зберігаються будь-які прояви ЗНС, перед повторним призначенням антипсихотиків. Інші дослідники пропонують починати

терапію із призначення засобів низької потужності (Rosebush et al., 1989).

Профілактика рецидиву ЗНС передбачає застосування низьких початкових доз антипсихотиків із повільним їх підвищенням. Корисним також буде перехід на атипівні антипсихотики, такі як клозапін. Це може не запобігти рецидиву, проте ризик тяжкого перебігу або летального результату при цьому значно нижчий. У проведеному клінічному дослідженні лише у 5 із 119 пацієнтів із шизофренією, які отримували повторну терапію антипсихотиками, спостерігався рецидив ЗНС. Однак певний ризик рецидиву ЗНС, безумовно, залишається (Guinart et al., 2021).

Згідно із даними систематичного огляду, присвяченого ризикам лікування клозапіном на тлі різних розладів, повторне призначення препарату після ЗНС було успішним у всіх досліджуваних пацієнтів. Однак це не запобігло рецидиву агранулоцитозу або міокардиту, викликаних клозапіном (Manu et al., 2018). Таким чином, доцільно вказувати перенесений ЗНС як серйозну побічну реакцію на препарат у медичній документації пацієнта, щоб запобігти випадковому повторному призначенню потенційно небезпечного засобу.

Висновки

ЗНС є специфічним і тривожним станом, який виникає у пацієнтів після застосування препаратів, що блокують дофамін, особливо антипсихотиків, але не лише їх. Проте варто зауважити, що натеper залишається незрозумілим, які клінічні ознаки мають найбільше значення для діагностування цього синдрому, а також чи є він недооціненим, або навпаки, надмірно діагностованим станом. Причини більшості проявів ЗНС залишаються невідомими. Низька ймовірність рецидиву після повторного призначення провокувального препарату ставить під сумнів просте пояснення механізмів цього стану.

Терапія ЗНС здебільшого спрямована на контроль основних проявів синдрому – гарячки, дисфункції ВНС та м'язової ригідності. Методи лікування залишаються підтримувальними та емпіричними. Схему лікування корисно доповнювати препаратами, що підсилюють дофамінергічну активність, або електросудомною терапією.

Питання поширеності геномних варіантів, асоційованих із ймовірністю розвитку ЗНС, ризику виникнення та рецидиву ЗНС, а також особливості терапії пацієнтів із ЗНС потребують подальших досліджень у різних популяціях. Необхідними є глибше розуміння цього стану та поліпшення результатів лікування.

Підготувала Ірина Климась

Нові стратегії лікування хворих із черепно-мозковою травмою

На сьогодні підхід до черепно-мозкової травми (ЧМТ) змінився разом із досягненнями медичної науки та застосуванням доказової медицини. За останні 20 років різними організаціями було розроблено та оновлено понад 30 рекомендацій щодо тактики ведення таких хворих [1, 2]. ЧМТ залишається однією з основних причин інвалідності та смерті в усьому світі. Пацієнти із тяжкою формою мають вищий ризик вторинної травми головного мозку та наслідків, пов'язаних з інвалідністю, вегетативним станом і смертністю.

Класифікація ЧМТ та характер їх впливу на організм

Нині дотримуються міжнародної класифікації ЧМТ, відповідно до якої виділяють наступні клінічні форми: струс і забій головного мозку (ГМ) легкого, середнього й тяжкого ступеня, здавлювання ГМ (без супутнього забою або на його тлі) та дифузне аксональне ушкодження [3, 4]. За тяжкістю ЧМТ поділяють на легку (струс і забій ГМ легкого ступеня), середню (забій мозку середнього ступеня, підгостре його здавлювання) та тяжку (забій ГМ тяжкого ступеня, гостре його здавлювання, дифузне аксональне ушкодження).

Із метою оцінки клінічної тяжкості ЧМТ стан хворого аналізують за допомогою різних методів, як-то шкала коми Глазго (GCS), оцінка тривалості рівня свідомості (TPC) і посттравматичної амнезії (ПТА). GCS включає обстеження пацієнтів у гострій фазі травми з оглядом відкриття очей, голосових і рухових реакцій для оцінки свідомості [3, 4]. ПТА передбачає аналіз сплутаності свідомості пацієнта після виходу із непритомного стану. ПТА менш ніж 24 год класифікується як легка ЧМТ, від 24 год до одного тижня — середньої тяжкості та продовження цього стану за межами одного тижня — як тяжка ЧМТ. Окрім того, відповідно до цих оцінок, визначають ЧМТ легкого (13-15 балів за GCS або <1 год за оцінкою TPC і <24 год — ПТА), середнього (9-13 балів за GCS або 1-24 год за оцінкою TPC і 1-7 днів — ПТА) та тяжкого ступеня (3-8 балів за GCS або >24 год за оцінкою TPC і >7 днів — ПТА) [3].

За типом та характером впливу на організм травмуючого агента розрізняють такі ЧМТ, як:

- ізольована — позачерепні ушкодження відсутні;
- поєднана — механічні пошкодження двох або більше органів та частин тіла топографічно різних ділянок чи систем (краніофасціальна, краніоабдомінальна, краніоторакальна, краніовертебрально-нальна, краніоскелетна травма);
- комбінована — виникає внаслідок дії на організм різних травмуючих факторів: механічних, термічних, радіаційних, хімічних, електричних, але не менш ніж двох одночасно.

Травми голови також можна класифікувати за двома іншими категоріями: закритої (ЗЧМТ) і проникаючої ЧМТ [4]. ЗЧМТ є поширенішим і складнішим пошкодженням, що включає понад 75% усіх черепно-мозкових ушкоджень та частіше призводить до розвитку крововиливу, розриву тканини мозку та кровоносних судин [5]. ЗЧМТ може вражати різні ділянки черепа, що включають лобову, скроневу, тім'яну й потиличну кістку, залежно від конкретних обставин травми, що спричиняє гострі та хронічні патофізіологічні наслідки, які зумовлюють ураження неврологічних функцій [5]. У легких випадках людина відчуває такі симптоми, як головний біль, запаморочення та сплутаність свідомості, але може не втрачати свідомість. Тяжка ЗЧМТ може призводити

до тривалого неврологічного дефіциту й розвитку інвалідності, а симптоми включають втрату свідомості та пам'яті, труднощі з концентрацією уваги, судомні і зміни особистості чи поведінки.

Проникаюча ЧМТ є серйознішим і небезпечнішим для життя станом. Вона залежить від місця та ступеня пошкодження, спричиненого стороннім предметом, що призводить до більш локалізованого ураження. Ускладненнями такої ЧМТ можуть бути крововиливи, інфекція та набряк мозку. Ведення пацієнтів із проникаючими пораненнями голови часто включає хірургічне видалення стороннього об'єкта із подальшою інтенсивною терапією гострого стану та лікуванням ускладнень.

Клінічні характеристики ЧМТ

Одним із найпоширеніших симптомів ЧМТ є набряк головного мозку, що виникає після травми та викликаний запальною реакцією [6]. Кортикальний набряк посилюється у префронтальній і скроневій частинах кори головного мозку, а тривале пошкодження може спричинити тривалу запальну реакцію та розвиток хронічних вторинних ушкоджень [6]. Доведено, що за розвитку ЧМТ відбувається зменшення об'єму білої та сірої речовини, порушується нейронний зв'язок, і вторинні ускладнення при травмі достовірно корелюють із нейродегенеративними захворюваннями [7]. Встановлено зв'язок між дегенерацією шляхів білої та сірої речовини і хворобою Альцгеймера, підкірковою судинною та змішаною деменцією. Найвищий рівень дегенерації білої речовини спостерігається за розвитку підкіркової судинної та змішаної деменції [8].

ЧМТ також може призвести до появи афективних розладів, серед яких тривога, депресія та посттравматичний стресовий розлад є найпоширенішими. Симптоми тривоги, дратівливості, втоми та когнітивного дефіциту зберігаються значно частіше через три місяці після ЧМТ [9]. Дефіцит мовної/вербальної пам'яті та, зокрема, його тривалість можуть залежати від віку людини, коли вона перенесла ЧМТ, і тяжкості розвитку хвороби. Наприклад, встановлено, що у дорослих віком до 30 років із ЧМТ процес обробки мови повертається до нормального функціонування вже через шість місяців після травми [10]. Доведено, що вік і ступінь тяжкості є змінними, вони впливають на рівень потенційного відновлення після пошкодження мозку. Продовження досліджень у цій галузі може бути корисним для визначення методів реабілітації після ЧМТ [10].

Терапевтичні стратегії при ЧМТ

Стратегії лікування хворих із ЧМТ включають аналіз розвитку й наслідків первинної та вторинної травми [11]. Початкове механічне пошкодження за ЧМТ призводить до руйнування тканин і судин із крововиливами та клітинним некрозом, що супроводжується динамічним вторинним пошкодженням мозку, яке часто зумовлює додаткове руйнування мозку [12].

Через кілька годин або днів ці первинні порушення викликають ініціацію низки процесів, які сприяють пошкодженню гематоенцефалічного бар'єра та втраті церебральної авторегуляції [13]. Гіпотензія та гіпоксія ішемії є визначними факторами, які спричиняють порушення кровотоку й оксигенації та можливу смерть тканин мозку [14].

Слід враховувати, що первинне ураження ГМ викликає вогнище або дифузне ураження із гіпоксією та масивним некрозом усіх клітинних елементів і кровоносних судин мозку. Загибель нейронів і гліальних клітин у некротичній зоні пов'язана із порушенням кровопостачання та цілісності гематоенцефалічного бар'єра, що може призвести до додаткового внутрішньомозкового крововиливу та набряку [15]. Хоча надлишок набряклої рідини виводиться з мозку через астрогліальні синцитіальні системи за участю аквапорину-4, саме наявність постійного тяжкого процесу запалення після травми із високим рівнем прозапальних цитокінів сприяє подальшому пошкодженню кровоносних судин і вазогенному набряку [16, 17].

Патофізіологія пошкодження спинного мозку, яка також має відношення до розуміння патогенезу ЧМТ, включає руйнування великого об'єму мієліну. Він є потужним імуногенним матеріалом, що ініціює виразну інфільтрацію прозапальних макрофагів, зростання рівня прозапальних цитокінів і хемокінів та розвиток незворотніх наслідків [17]. Таким чином, терапія із використанням нейропротекторних препаратів насамперед має бути спрямована на інгібування тяжкого та деструктивного запалення при пошкодженні білої речовини [18].

Окрім того, стратегія терапевтичного впливу повинна обов'язково включати аналіз другої фази уражень при ЧМТ, які об'єднують механізми незбалансованої нейротрансмісії та надмірної активності біохімічних рецепторів і призводять до прогресування ексайтотоксичності та подальшого розвитку нейродегенерації. ЧМТ викликає надмірне вивільнення глутамату та аспартату із пресинаптичних нейронів, а також знижене поглинання глутамату через зменшення експресії транспортерів глутамату [19]. Це зумовлює гіперактивацію рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) і α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA) та змінює іонний гомеостаз у постсинаптичних нервових закінченнях. Саме підвищення внутрішньоклітинного Ca^{2+} призводить до подальшої активації різних ферментів, а потім — до загибелі нейронів [20]. Також активація NMDA-рецепторів викликає збільшення виникнення та прогресування реактивних окислювальних форм, що своєю чергою спричиняє прогресування мітохондріальної дисфункції [21].

Слід враховувати, що після травматичного ушкодження мозку підвищується вразливість до ферментативного і неферментативного перекисного окислення



Н.К. Свиридова

ліпідів через більший вміст жирних кислот, підвищену потребу в кисні для відповідної метаболічної активності та нездатність мозку до процесів регенерації [22-25]. Погіршення цілісності та проникності мембран є помітним локалізованим впливом перекисного окислення ліпідів [26]. Своєю чергою окислювальна деградація мембранних ліпідів також може ініціювати вторинні клітинні відповіді, оскільки ці похідні окислені продукти пов'язані з порушенням гематоенцефалічного бар'єра, дизрегуляцією церебрального кровотоку, посиленням запальної реакції та апоптозом нейронів [25].

Розвиток невід'ємних порушень, пов'язаних із ЧМТ, охоплює:

- тривалий когнітивний дефіцит;
- прогресуючі функціональні обмеження;
- поведінкові зміни.

Когнітивний дефіцит, що включає увагу, пам'ять і порушення виконавчих функцій, створює проблеми для хворих, а функціональні обмеження впливають на здатність виконувати щоденні дії самостійно [27]. Поведінкові порушення після ЧМТ становлять значну прогресуючу проблему, що слід враховувати при виборі терапевтичної тактики з урахуванням наявності у пацієнтів когнітивного та функціонального дефіциту. Підходи до лікування, які насамперед зосереджені на когнітивних і функціональних аспектах ЧМТ, можуть мати глибокий вплив не тільки на повсякденне функціонування людини, але й на продуктивність роботи та загальну якість життя [28].

Згідно із даними літератури, зміни холіну і його внесок у різні клітинні патології очевидні, та його корекція може бути одним із підходів до лікування хворих на ЧМТ. Наприклад, у дослідженні S.H. Nap (2022) проаналізували вплив холіну альфосцерату за допомогою оцінки даних електроенцефалографії у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями [29]. Автори враховували те, що у патогенезі розвитку ускладнень є надмірно активовані фосфоліпази, викликані травмою, які спричиняють руйнування фосфоліпідів і зміни рівнів холіну та пов'язаних із ним фосфоліпідів. Змінений холін призводить до недостатньої холінергічної нейротрансмісії та порушення нейрогенезу, що спричиняє коморбідні нейродегенеративні прояви.

У дослідженні пацієнти застосовували холіну альфосцерат у дозі 400 мг двічі на день протягом двох місяців. За даними електроенцефалографії, у цих хворих було виявлено знижену α -силу порівняно із контрольною групою. Особи із легкими когнітивними порушеннями, які отримували холіну альфосцерат, продемонстрували зменшення θ - і δ -потужності тім'яної та скроневої часток і збільшення α -спектра потужності потиличних часток.

Отримані результати свідчать, що холіну альфосцерат має позитивний ефект у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями і підтверджує ефективність для моніторингу терапевтичного ефекту ноотропів [29].

На додаток, холіну альфосцерат широко використовується для покращення когнітивних розладів, які виникають за неврологічних станів, що включають деменцію у дорослих. Так, при аналізі даних 1326 випробувань, що включали сім рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та одне проспективне когортне дослідження, також було виявлено значний достовірний вплив холіну альфосцерату на:

- когнітивні функції (1,72; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,20-3,25);
- функціональні результати (3 РКД, різниця середніх 0,79; 95% ДІ 0,34-1,23);
- поведінкові результати (4 РКД; різниця середніх -7,61; 95% ДІ від -10,31 до -4,91).

Це дозволило рекомендувати холіну альфосцерат як терапевтичну стратегію за гострих станів, а також під час реабілітації [30].

Сьогодні на фармацевтичному ринку України доступно багато представників холіну альфосцерату, серед яких є препарат **Цереглія®**, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважачим впливом на центральну нервову систему. Холіну альфосцерат, як носій холіну і попередній агент фосфатидилхоліну, потенційно спроможний запобігати й коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому. Тобто він може впливати на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонки нервових клітин.

До складу лікарського засобу Цереглія® входить 40,5% метаболічно захищеного холіну. Метаболічний захист забезпечує вивільнення холіну в ГМ. Цереглія® позитивно впливає на функції пам'яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану і поведінки, погіршення яких було спричинене розвитком інволюційної патології мозку.

Механізм дії препарату базується на тому, що при потрапінні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну — одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, Цереглія® покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах, позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Окрім того, Цереглія® поліпшує церебральний кровотік, посилює метаболічні процеси у ГМ, активує структури його ретикулярної формації та відновлює свідомість за травматичного ушкодження мозку.

Показаннями до застосування препарату Цереглія® є:

1. Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності в осіб літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації, ініціативності та здатності до концентрації уваги.

2. Зміни в емоційній та поведінковій сфері: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища.

3. Псевдомеланхолія в осіб похилого віку.

Протипоказання включають: відому гіперчутливість до лікарського засобу або його компонентів; пацієнтів

із психотичним синдромом, за тяжкого психомоторного збудження; період вагітності або годування грудьми.

Препарат Цереглія® рекомендовано застосовувати лише дорослим, приймаючи по 1 капсулі (400 мг) двічі або тричі на добу; тривалість терапії лікар визначає індивідуально [29, 30].

Сучасні терапевтичні стратегії також спрямовані на використання біомаркерів для аналізу тяжкості розвитку ускладнень ЧМТ і ефективність використання ендотипів (як-то рН, рівні лактату, глюкози у крові та кількість тромбоцитів) [26]. Вони можуть корелювати з установленими показниками впливу ЧМТ, такими як бал за шкалою GCS та ступінь метаболічного порушення. Інші циркулюючі біомаркери, такі як β-амілоїд і серцевий білок, що зв'язує жирні кислоти, також сьогодні вивчаються, щоб мати можливість впливати на лікування ЧМТ із різними запальними ендотипами або виявити наявність автоантитіл проти мозкових антигенів [31, 32]. Оскільки ці біомаркери здатні відображати запальну реакцію організму після травми, клініцисти мають нагоду впроваджувати протизапальну та імуномодуючу терапію на основі цих даних.

Висновки

Таким чином, нові стратегії лікування хворих із ЧМТ сьогодні орієнтовані на механізми, що лежать в основі довгострокових ефектів аналізу розвитку та ускладнень цієї патології, включно із роллю нейротоксичних і запальних процесів. Окрім того, необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти також психологічні наслідки травми, зокрема поширеність і довгострокові афективні розлади, такі як тривога, депресія та посттравматичний стресовий розлад.

Така оцінка дозволяє спрогнозувати результати та обрати оптимальне лікування, спрямоване на підвищення функціональних здібностей пацієнтів, одночасно впливаючи на поліпшення якості їхнього життя. Врахування специфічних характеристик ЧМТ, що включають характер і ступінь пошкодження, полегшує визначення типу нейропсихологічного дефіциту, який може виникнути. До того ж краще розуміння цих характеристик допоможе не тільки розрізнити ступінь ураження, але й наслідки травми, та вплинути на подальшу тактику лікування.

Література

- Hawryluk G.W.J., Rubiano A.M., Totten A.M., O'Reilly C., Ullman J.S., Bratton S.L., Chesnut R., Harris O.A., Kisson N., Shutter L. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations // *Neurosurgery*. — 2020. — 87. — P. 427-434.
- Vieira R., Paiva W., Oliveira D., Teixeira M., Andrade A., Sousa R. Diffuse axonal injury: epidemiology, outcome and associated risk factors // *Front Neurol*. — 2016. — 7. — P. 178.
- Ng S., Lee A. Traumatic brain injuries: pathophysiology and potential therapeutic targets // *Front Cell Neurosci*. — 2019. — 13. — P. 528.
- Gomez D., Byrne J.P., Alali A.S., Xiong W., Hoeff C., Neal M., Subacius H., Nathens A.B. Inclusion of highest glasgow coma scale motor component score in mortality risk adjustment for benchmarking of trauma center performance // *J Am Coll Surg*. — 2017. — 225. — P. 755-762.
- Akerlund C.A.I., Holst A., Stocchetti N., Steyerberg E.W., Menon D.K., Ercole A. et al. Clustering identifies endotypes of traumatic brain injury in an intensive care cohort: a CENTER-TBI study // *Crit Care*. — 2022. — 26. — P. 228.
- Arulsamy A., Teng J., Colton H., Corrigan F., Collins-Praino L. Evaluation of early chronic functional outcomes and their relationship to pre-frontal cortex and hippocampal pathology following moderate-severe traumatic brain injury // *Behav Brain Res*. — 2018. — P. 127-138.
- Vedung F., Fahlstrom M., Wall A., Antoni G., Lubberink M., Johansson J. et al. Chronic cerebral blood flow alterations in traumatic brain injury and sports-related concussions // *Brain Inj*. — 2022. — 36. — P. 948-960.
- Jang H., Kwon H., Yang J.J., Lee J.M. Correlations between grey matter and white matter degeneration in pure alzheimer's disease, pure subcortical vascular dementia, and mixed dementia // *Sci Rep*. — 2017. — 7. — P. 9541.

- Lamontagne G., Belleville G., Beaulieu-Bonneau S., Souesme G., Savard J., Sirois M.-J. et al. Anxiety symptoms and disorders in the first year after sustaining mild traumatic brain injury // *Rehabil Psychol*. — 2022. — 67. — P. 90-99.
- Wang T., Hu Y., Wang D., Liu J., Sun J., Wei C. et al. Arcuate fasciculus subsegment impairments distinctly associated with memory and language deficits in acute mild traumatic brain injury patients // *J. Neurotrauma*. — 2021. — 38. — P. 3279-3288.
- Alqahtani F., Assiri M.A., Mohany M., Imran I., Javaid S., Rasool M.F., Shakeel W., Sivandzade F., Alanazi A.Z., Al-Rejaie S.S. et al. Co-administration of ketamine and perampamil improves behavioral function and reduces inflammation in acute traumatic brain injury mouse model // *BioMed Res Int*. — 2020. — 3193725.
- Graham D.I. Neuropathology of Head Injury // *Semin Clin Neuropsychiatry*. — 1998. — 3. — P. 160-175.
- Armstead W.M. Cerebral blood flow autoregulation and dysautoregulation // *Anesthesiol Clin*. — 2016. — 34. — P. 465-477.
- Rosenfeld J.V., Maas A.I., Bragge P., Morganti-Kossmann M.C., Manley G.T., Gruen R.L. Early management of severe traumatic brain injury // *Lancet*. — 2012. — 380. — P. 1088-1098.
- Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury // *JAMA Neurol*. — 2015. — 72 (3). — P. 355-362.
- Rash J.E., Davidson K.G.V., Yasumura T., Furman C.S. Freeze-fracture and immunogold analysis of aquaporin-4 (AQP4) square arrays, with models of AQP4 lattice assembly // *Neuroscience*. — 2004. — 129 (4). — P. 915-934.
- Kwiecien J.M., Dabrowski W., Dabrowska-Bouta B., Sulkowski G., Oakden W., Kwiecien-Delaney C.J., Yaron J.R., Zhang L., Schut L., Marzec-Kotarska B., Stanis G.J., Karis J.P., Struzynska L., Lucas A.R. Prolonged inflammation leads to ongoing damage after spinal cord injury // *PLoS One*. — 2020. — 15 (3). — e0226584.
- de Freitas Cardoso M.G., Faleiro R.M., de Paula J.J., Kummer A., Caramelli P., Teixeira A.L., de Souza L.C., Miranda A.S. Cognitive Impairment Following Acute Mild Traumatic Brain Injury // *Front Neurol*. — 2019. — 10. — P. 198.
- Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury // *Curr Neurol Neurosci Rep*. — 2015. — 15. — P. 27.
- Weber J.T. Altered calcium signaling following traumatic brain injury // *Front Pharmacol*. — 2012. — 3. — P. 60.
- Slemmer J.E., Shacka J.J., Sweeney M.I., Weber J.T. Antioxidants and free radical scavengers for

- the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging // *Curr Med Chem*. — 2008. — 15. — P. 404-414.
- Zhang L., Zhang W., Hu H., Wang M., Sheng W., Yao H., Ding W., Chen Z., Wei E. Expression patterns of 5-lipoxygenase in human brain with traumatic injury and astrocytoma // *Neuropathology*. — 2006. — 26. — P. 99-106.
 - Bayir H., Kochanek P.M., Kagan V.E. Oxidative stress in immature brain after traumatic brain injury // *Dev Neurosci*. — 2006. — 28. — P. 420-431.
 - Anthony Muthu T.S., Kenny E.M., Bayir H. Therapies targeting lipid peroxidation in traumatic brain injury // *Brain Res*. — 2016. — 1640. — P. 57-76.
 - Angeli J.P.F., Schneider M., Proneth B., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Hammond V.J., Herbach N., Aichler M., Walch A., Eggenhofer E., et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice // *Nat Cell Biol*. — 2014. — 16. — P. 1180-1191.
 - Ayala A., Munoz M.F., Arguelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal // *Oxid Med Cell Longev*. — 2014. — 2014. — 360438.
 - Devi Y., Khan S., Rana P., Dhandapani M. Cognitive, behavioral, and functional impairments among traumatic brain injury survivors: impact on caregiver burden // *J. Neurosci. Rural Pract*. — 2020. — 11. — P. 629-635.
 - Akerlund C.A.I., Holst A., Stocchetti N., Steyerberg E.W., Menon D.K., Ercole A., et al. Clustering identifies endotypes of traumatic brain injury in an intensive care cohort: a CENTER-TBI study // *Crit Care*. — 2022. — 26. — P. 228.
 - Han S.H., Chul Youn Y. Quantitative electroencephalography changes in patients with mild cognitive impairment after choline alfoscerate administration // *J Clin Neurosci*. — 2022. — 102. — P. 42-48.
 - Sagarro G.G., Traini E., Amenta F. Activity of Choline Alfoscerate on Adult-Onset Cognitive Dysfunctions: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Alzheimers Dis*. — 2023. — 92 (1). — P. 59-70.
 - Maas A.I., Menon D.K., Manley G.T., Abrams M., Åkerlund C., Andelic N. et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, Clinical Care, and research // *Lancet Neurol*. — 2022. — 21. — P. 1004-1060.
 - Stein M.B., Yuh E., Jain S., Okonkwo D.O., Mac Donald C.L., Levin H. et al. Smaller regional brain volumes predict posttraumatic stress disorder at 3 months after mild traumatic brain injury // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. — 2021. — 6. — P. 352-359.

①

3

ВІДНОВЛЮЄ СВІДОМІСТЬ

Choline alfoscerate
Цереглія®
При дегенеративно-інволюційній патології мозку

30 капсул м'яких по 400 мг

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Рестраційне посвідчення МОЗ України №UA/16976/01/01 від 04.10.2018.

①

Сучасний погляд на хворобу малих судин

У січні 2025 р. відбувся майстер-клас «Інсульт: сучасні методи та оптимальні стратегії лікування» в онлайн-форматі. В межах заходу завідувачка кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації ПВНЗ «Київський медичний університет», д.мед.н., професорка, головна наукова співробітниця Центру інноваційних медичних технологій НАН України Оксана Олегівна Копчак розповіла про поширеність, фактори ризику, особливості перебігу й терапії хвороби малих судин головного мозку (ХМСГМ).

Оксана Олегівна зауважила, що ХМСГМ — це найпоширеніша хронічна прогресувальна цереброваскулярна патологія, за якої уражаються саме дрібні судини — артеріоли, капіляри, дрібні вени, які живлять білу речовину і глибокі структури мозку. ХМСГМ є гетерогенним захворюванням, що характеризується різноманітною клініко-рентгенологічною картиною та, головним чином, спричиняє розвиток інсульту й деменції у літніх осіб. Відтак, ХМСГМ може бути причиною 40% випадків деменції та 20% інсультів, зокрема 25% ішемічних (Chojdak-Lukasiewicz et al., 2021).

Епідеміологія, фактори ризику та причини ХМСГМ

ХМСГМ зустрічається у 6-10 разів частіше, ніж інсульт. При цьому «німі» інфаркти головного мозку є найчастішими випадковими знахідками при проведенні нейровізуалізації, особливо у літніх осіб. На кожен симптоматичний інсульт припадає близько 10 «німих» вогнищ у мозку. Поширеність гіперінтенсивних вогнищ білої речовини збільшується з віком — від приблизно 5% серед осіб віком 50 років до майже 100% у віці 90 років. Своєю чергою частота церебральних мікрокровотеч зростає із 6,5% в осіб віком 45-50 років до 36% у віці 80-89 років (Chojdak-Lukasiewicz et al., 2021).

Серед факторів ризику ХМСГМ слід виділити артеріальну гіпертензію (АГ), дисліпідемію, цукровий діабет, куріння, вік, запалення, моногенетичні стани (Kemisan, 2019). Як наслідок зазначених станів, виникають артеріосклероз, церебральна амілоїдна ангіопатія, генетична

ангіопатія дрібних судин, запалення, імуноопосередковані захворювання дрібних судин і венозний колагеноз, які можуть стати причиною ХМСГМ (Singh et al., 2023; Markus et al., 2023).

Етіопатогенез ХМСГМ

АГ — найпоширеніший фактор ризику розвитку ХМСГМ, що призводить до змін судинної стінки у вигляді гіпогіалінозу та фіброгіалінозу. Відбувається розростання сполучнотканинних волокон і розширення периваскулярного простору, що спричиняє втрату скорочувальної функції та склероз судин. Як наслідок, порушується функція ендотелію, кровопостачання та відбувається ішемізація мозку.

Другою за поширеністю причиною ураження малих судин мозку є церебральна амілоїдна ангіопатія. Внаслідок цієї патології відбувається гіперфузія або розлади судинного кровотоку, пов'язані з аномальною авторегуляцією мозкового кровообігу та порушенням проникності судинної стінки. Це призводить до мультифокальних уражень — власне проявів ХМСГМ.

Значну роль у патогенезі ХМСГМ відіграють запальні процеси (Iadecola et al., 2019; Yulu Shi et al., 2016). Крім того, доведено важливе значення периваскулярних просторів (ПВП) для патогенезу ХМСГМ. Це фізіологічні простори, які оточують дрібні кровоносні судини, що проходять із субарахноїдального простору через паренхіму мозку і забезпечують адекватне функціонування глімфатичної системи. Її основна функція полягає у виведенні метаболічних відходів і підтриманні гомеостатичної циркуляції рідини в мозку. При розширенні

периваскулярних просторів відбувається порушення транспорту мозкової рідини через глімфатичну систему, що і відіграє ключову роль у виникненні та прогресуванні ХМСГМ. Це призводить до транзиторного набряку білої речовини, периваскулярної дилатації, демієлінізації та нейродегенерації (Wardlaw et al., 2020).

Як зазначалося вище, клінічні прояви ХМСГМ є гетерогенними: від безсимптомного перебігу до гострої форми, як-то лакунарний інсульт чи вогнище внутрішньомозкового крововиливу, або хронічної ХМСГМ.

Судинні когнітивні порушення за хронічного перебігу ХМСГМ

Для хронічного перебігу ХМСГМ характерні розлади сечовипускання, судинні когнітивні порушення (СКП) від легких проявів до деменції, раптова сплутаність свідомості, дисфагія, псевдобульбарний синдром, невиразна мова, психічні розлади та проблеми зі сном, порушення координації, падіння, повільна човгаюча хода (Shi et al., 2016). Оцінка СКП має включати п'ять основних сфер: виконавчі функції та швидкість обробки інформації, увагу, пам'ять, мовлення й візуально-просторові домени. Обстеження проводять за допомогою монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA) (Skrobot et al., 2016).

«Золотим стандартом» візуалізації для клінічної діагностики СКП є магнітно-резонансна томографія. Ймовірними СКП вважають за наявності результатів комп'ютерної томографії, або якщо у пацієнта відзначається афазія після судинної події за нормальних когнітивних функцій до клінічної події. Якщо ж немає даних візуалізації мозку, але є клінічна підозра на СКП — це свідчить про можливі СКП (Skrobot et al., 2017).

Ведення пацієнтів із СКП

О.О. Копчак окреслила основні кроки алгоритму лікування СКП (Jellinger, 2013):

1. Вплив на основний патологічний процес, а саме лікування наявних цереброваскулярних захворювань.
2. Виявлення і корекція судинних факторів ризику, як от АГ, гіпер- і дисліпідемія, гіперглікемія, ожиріння, гіпергомоцистемія.
3. Запобігання розвитку ішемічних епізодів.
4. Лікування супутньої соматичної патології.
5. Застосування препаратів для покращення когнітивних функцій.

Професорка детальніше зупинилася на останньому пункті та навела деякі дані доказової бази. Так, на сьогодні наявні результати клінічних випробувань, в яких оцінювали ефективність і безпеку цитиколіну при СКП (Cotroneo et al., 2013). Серед них дослідження IDEALE, де пацієнти отримували цитиколін у дозі 500-1000 мг/добу впродовж дев'яти місяців. На тлі приймання цитиколіну відзначалося значне поліпшення показників за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) порівняно із групою контролю. Таким чином, було підтверджено здатність цитиколіну покращувати когнітивні функції та функціональну працездатність у літніх пацієнтів із легкими СКП. Крім того, за оцінкою лікарів, у ~75% випадків цитиколін був визнаний ефективним.

Спікерка пояснила, через які механізми реалізується нейропротекторна дія цитиколіну. Цитиколін сприяє біосинтезу структурних фосфоліпідів у клітинних мембранах нейронів, особливо фосфатидилхоліну, посилює метаболізм у мозку, підвищує рівні норадреналіну і дофаміну в ЦНС. Окрім того, він підвищує рівень серотоніну, водночас знижує вміст глутамату, відновлює активність Na^+/K^+ -АТФази клітинної мембрани і мітохондріальної АТФази. Цитиколін стимулює активацію фосфоліпази А2 та прискорює реабсорбцію набряку мозку. Кумулятивно ці ефекти сприяють нейропротекції при гіпоксії (Bermejo et al., 2023).



О.О. Копчак

Оксана Олегівна зазначила, що в контексті комплексного лікування СКП доцільно розглянути ще одну молекулу, а саме пірролохінолін хінон (PQQ). PQQ проявляє виразну нейропротекторну дію як у клінічних випадках, так і на моделях старіння мозку та нейродегенерації. У дослідженнях було показано, що PQQ сприяє покращенню когнітивних функцій та кровообігу в мозку у літніх пацієнтів (Nakano et al., 2016; Zhang et al., 2020). Так, у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювався вплив PQQ на когнітивні функції у дорослих осіб віком 20-65 років. Учасники приймали PQQ у дозі 20 мг/добу впродовж 12 тижнів. Через вісім тижнів у групі молодших учасників (20-40 років) відзначалося поліпшення когнітивної гнучкості, швидкості обробки інформації та виконання завдань (Ikemoto et al., 2024). Своєю чергою у старших пацієнтів (41-65 років) значного поліпшення складної та вербальної пам'яті вдалося досягти на 12-й тиждень приймання препарату. Це свідчить про ефективність PQQ для покращення результатів всіх когнітивних тестів залежно від віку пацієнта і тривалості терапії.

Ще в одному дослідженні тривалістю 12 тижнів вивчали вплив PQQ на когнітивні функції (Itoh et al., 2016). Так, здорових учасників віком >60 років (n=41) розподілили на дві групи: приймання PQQ (20 мг/добу) або плацебо. Результати продемонстрували значне поліпшення уваги та пам'яті, особливо в осіб із початковим низьким показником оцінки когнітивних функцій. Також було зафіксоване покращення кровообігу в префронтальній корі мозку. При цьому терапія не викликала побічних ефектів і не впливала на фізіологічні параметри пацієнтів.

У контексті поліпшення когнітивних функцій, особливо на етапі легких і помірних порушень, варто згадати про екстракт гінкго білоба. За даними експертного консенсусу, застосування екстракту гінкго білоба сприяє покращенню когнітивних функцій у пацієнтів і запобігає прогресуванню когнітивних порушень та розвитку деменції (Kandiah et al., 2021).

Натуральний комплекс Церебровітал® Актив містить у складі цитиколін (500 мг), екстракт гінкго білоба (80 мг), PQQ (5 мг), вітамін В₁₂ у формі метилкобаламіну (100 мкг) і L-метилфолат (100 мкг). Завдяки оптимально підібраним компонентам, які діють синергічно, Церебровітал® Актив може сприяти:

- посиленню нейропротекції;
- покращенню когнітивних функцій;
- зниженню ризику розвитку нейродегенеративних захворювань завдяки зменшенню оксидативного стресу;
- підтриманню здорового метаболізму мозку, що сприяє покращенню працездатності та загального самопочуття.

Як наголосила професорка Копчак, за використання засобу Церебровітал® Актив здійснюється комплексний підхід до збереження здоров'я мозку і підтримки його функціональної активності.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

ЦЕРЕБРОВІТАЛ® АКТИВ

НАЛАШТУЙ СВІЙ МОЗОК

НА ТОЧНІСТЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ!



ФОТОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ



Сучасний комплекс ЦЕРЕБРОВІТАЛ® АКТИВ

- ЦИТИКОЛІН
- ПІРРОЛОХІНОЛІН ХІНОН (PQQ)
- ЕКСТРАКТ ГІНГКО БІЛОБИ
- ВІТАМІН В12 ТА L-МЕТИЛФОЛАТ

Сприяє

- ПОСИЛЕННЮ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ
- ПОЛІПШЕННЮ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ
- ЗНИЖЕННЮ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ
- ПІДТРИМЦІ ЗДОРОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ МОЗКУ

ЧИНИТЬ БАГАТОГРАННИЙ ВПЛИВ НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ ТА МОЗОК

Вироблено із стандартизованих рослинних екстрактів та природних компонентів EUSA (Франція) у відповідності до міжнародних стандартів ISO/НАССР

Реклама дієтичної добавки. ЦЕРЕБРОВІТАЛ® АКТИВ капсули №30 ТУ У 10.830112347-022:2023. Звіт № 45/09-2024 від 13.09.2024 р. Науково-дослідницького інституту епідеміології та гігієни ЛНМУ ім. Данила Галицького. Не є лікарським засобом. Не є заміною повноцінного раціону харчування. Має протипоказання. Зберігати у місцях недоступних для дітей. Перед використанням ознайомтеся з листком-вкладкою та проконсультуйтеся з лікарем. Виробник, найменування та місце знаходження: ТОВ НУТРИМЕД, Предславинська, 43/2, 03150 Київ, Україна тел. 044 454 01 01, info@nutrimed.ua, www.nutrimed.ua.



реклама

реклама

Фібриляція передсердь та інсульт: сучасний стан проблеми та майбутні напрями її розв'язання

Одними з основних причин захворюваності та смертності у світі залишаються фібриляція передсердь (ФП) та інсульт, яким притаманні спільні коморбідності й фактори ризику. Інсульти на тлі ФП призводять до гірших клінічних наслідків та вищої летальності, а раннє виявлення ФП є життєво важливим для профілактики інсультів. Нині тривають дискусії щодо оптимальних підходів до лікування пацієнтів із гострим інсультом та ФП, а також тих, хто переніс геморагічний інсульт за приймання пероральних антикоагулянтів. Пропонуємо до вашої уваги огляд публікації S. Elsheikh et al. «Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions» видання Curr Probl Cardiol (2024; 49 (1 Pt C): 102181), присвяченої всебічному обговоренню даної проблеми.

Закінчення, початок див. у Тематичному номері
«Інсульт», 2025 р.

Невідкладне лікування ішемічного інсульту в пацієнтів із ФП Тромболітична терапія

Внутрішньовенне (в/в) введення альтеплази (рекомбінантного тканинного активатора плазміногену [tPA]) протягом 4,5 год після появи симптомів ішемічного інсульту поліпшує результати лікування пацієнтів, при цьому ефект залежить від часу до початку терапії. Таку пропорційну користь хворі отримують незалежно від віку (як ті, кому понад 80 років, так і молодші), а також від тяжкості інсульту (Emmerson et al., 2014). Окрім того, у настанові Європейської організації з інсульту (ESO) рекомендоване в/в введення тенектеплази (як альтернативного тромболітичного агента) особам з інсультом та оклюзією великих судин, які є кандидатами на здійснення механічної тромбектомії та госпіталізовані впродовж 4,5 год після епізоду (Alamowitch et al., 2023).

Терапія оральними антикоагулянтами не є абсолютним протипоказанням для застосування в/в тромболітизму; ESO рекомендує в/в введення tPA для тих хворих, які вже приймають антагоністи вітаміну К (АВК), якщо міжнародне нормалізоване відношення становить $\leq 1,7$ (Berge et al., 2023). Однак дані щодо застосування в/в тромболітизму в пацієнтів, які отримують прямі оральні антикоагулянти (ПОАК), суперечливі.

Проривний крововилив при інсульті на тлі приймання ПОАК та їх реверсія для сприяння ефективності тромболітизму

У пацієнтів із гострим інсультом, які отримують терапію ПОАК, певну проблему спричиняє обмеженість способів оцінювання їх ефективності. Якщо хворому, що вже приймає ПОАК, показаний тромболітизм, перед лікарем-куратором постає дилема. Адже використання альтеплази в осіб, які отримували ПОАК протягом 48 год після початку інсульту, пов'язане з передбачуваним підвищенням ризику симптоматичного внутрішньочерепного крововиливу (Berge et al., 2021).

Натепер запропоновано кілька стратегій лікування пацієнтів, які приймають ПОАК і потребують тромболітизму. В авторитетних міжнародних настановах зазначено, що в разі приймання ПОАК раніше ніж за 48 год до інсульту можна проводити в/в тромболітизм (Siller et al., 2021). Переваги здійснення аналізів крові (як-от калібрування анти-Ха-активності інгібіторів фактора Ха, визначення тромбінового часу для дабігатрану або концентрації ПОАК у крові) підтверджені обмеженими доказами в деяких настановах; до того ж зазначаються висока вартість та обмежена доступність такого підходу для більшості медзакладів (Meinel et al., 2023). Хоча були запропоновані граничні рівні концентрації для використання специфічних досліджень антикоагулянтів, вони наразі не перевірені, за винятком рівня для ривароксабану (<20 нг/мл) (Berge et al., 2021).

Застосування специфічних агентів для реверсії ПОАК (зокрема андексанету для апіксабану й ривароксабану або ідаруцизумабу для дабігатрану) може сприяти ефективності тромболітизму. Дані щодо цього обмежені; так, андексанет здатний усувати ефекти апіксабану та ривароксабану, причому основне показання для його призначення — контроль небезпечної для життя або неконтрольованої кровотечі (Connolly et al., 2019). Однак у пацієнтів з інсультом основним обмеженням для застосування цього препарату є те, що «вікно» для його введення становить приблизно 2 год. Тож з урахуванням 4,5-годинного інтервалу для здійснення тромболітизму, клінічна користь андексанету значно обмежена. Існує також занепокоєння щодо потенційного спричинення ним рикошетного тромбозу із частотою 10% через 30 днів. Крім того, ймовірно зростання частоти тромбоемболічних подій та ризику кардіальних подій на тлі його введення (Bakkes et al., 2022). На основі цих доказів ESO застерігає від використання андексанету для реверсії дії апіксабану або ривароксабану в пацієнтів, яким показаний тромболітизм (Berge et al., 2021).

Натомість для реверсії антикоагуляції при застосуванні дабігатрану, «вікно» для введення якого становить 48 год, підходить ідаруцизумаб. Побойовання щодо його протромботичної

дії також наявне, особливо у пацієнтів із гострим інсультом. Тому Європейське товариство із вивчення інсульту (ESS) не змогло рекомендувати або не рекомендувати його хворим, які в іншому випадку відповідають критеріям для здійснення в/в тромболітизму (Siller et al., 2021). Метааналіз S. Shahjouei et al. (2020) показав, що використання реверсивних агентів у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом на тлі приймання ПОАК є безпечним, однак для підтвердження цього потрібно більше даних.

У межах міжнародного багатоцентрового дослідження T.R. Meinel et al. (2023) намагалися розв'язати вищезгадані проблеми. До участі у випробуванні було залучено 832 дорослих пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, яким здійснили в/в тромболітизм (із/без механічної тромбектомії) та котрі приймали ПОАК протягом попередніх 48 год. Контрольна група була сформована з 32 375 осіб із гострим ішемічним інсультом, які отримували в/в тромболітизм без попереднього застосування ПОАК або АВК (у разі міжнародного нормалізованого відношення $>1,7$).

Також було зібрано дані щодо вибору стратегії лікування у групі учасників, які приймали ПОАК:

- 42,7% отримували в/в тромболітизм без вимірювання рівня ПОАК у плазмі або введення реверсивного агента;
- 30,3% отримували препарат для реверсування дії ПОАК перед в/в тромболітизмом (ідаруцизумаб був єдиним засобом, який приймали пацієнти на терапії дабігатраном);
- у 27% учасників вимірювали рівні ПОАК у плазмі.

Первинним результатом був симптоматичний внутрішньомозковий крововилив (ВМК). Його визначали як будь-який ВМК у період до 36 год після здійснення в/в тромболітизму, асоційований із підвищенням на ≥ 4 бали показника за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (NIHSS) та підтверджений рентгенологічно. Нескоригована частота симптоматичного ВМК становила 2,5% (95% довірчий інтервал [ДІ] 1,6–3,8) на тлі приймання ПОАК порівняно із 4,1% (95% ДІ 3,9–4,4) у контрольній групі. З'ясувалося, що навіть після коригування щодо тяжкості інсульту та інших прогностичних факторів нещодавнє використання ПОАК не було пов'язане із підвищенням ризиком симптоматичного ВМК (відношення шансів [ВШ] 0,57; 95% ДІ 0,36–0,92; $p=0,02$). Статистично достовірної різниці між обраними стратегіями лікування не було (Meinel et al., 2023). Попри певні обмеження, як-от імовірне упередження щодо відбору пацієнтів із низькою ймовірністю симптоматичного ВМК (якщо в/в тромболітизм проводили без вимірювання рівнів ПОАК у плазмі або використання реверсивного агента), дослідження надало нові та важливі докази безпеки здійснення в/в тромболітизму для осіб з ішемічним інсультом, які нещодавно приймали ПОАК.

Механічна тромбектомія при інсульті та вплив ФП

Здійснення механічної тромбектомії (МТ) є цільовим стандартом для лікування пацієнтів з ішемічним інсультом та оклюзією великих судин. МТ рекомендована на додаток до оптимальної медикаментозної терапії (включно із в/в тромболітизмом у разі наявності показань) (Turc et al., 2022). Вона сприяє поліпшенню функціонального результату в осіб, госпіталізованих у межах 6 год після появи симптомів інсульту. Ретельний відбір пацієнтів за допомогою вдосконалених методів візуалізації дозволяє проводити МТ у період до 24 год після появи симптомів інсульту більшій кількості пацієнтів (Albers et al., 2023; Jovin et al., 2017).

Деякі дані свідчать, що пацієнти із ФП, яким здійснювали механічну тромбектомію у зв'язку з інсультом, зазвичай мають гірші результати за 90-денний період. При цьому спостерігаються значно вища смертність та нижча функціональна незалежність, навіть за умови порівнянних показників щодо успішного застосування реперфузії в осіб без ФП. Імовірно, це можна пояснити старшим віком популяції хворих на ФП, що мають супутні патології (Kobeissi et al., 2023). Було виявлено, що сама лише наявність ФП не впливає на сприятливі результати або смертність у коротко- й довгостроковій перспективі в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, яким

здійснили МТ (Zdraljevi et al., 2022). Таким чином, ці докази не мають обмежувати проведення МТ пацієнтам із ФП та супутньою оклюзією великих судин, незалежно від антикоагулянтної терапії.

Час призначення антикоагулянтів після інсульту при ФП

Оптимальний час для (повторного) початку приймання пероральних антикоагулянтів після гострого ішемічного інсульту в пацієнтів із ФП наразі не визначено. Занепокоєння щодо ймовірності рецидиву інсульту в цій групі необхідно збалансувати із передбачуваним конкурентним ризиком вторинної геморагічної трансформації. Згідно із поточними європейськими настановами, розглянути (повторний) початок приймання пероральних коагулянтів пропонується через 1 або 1–3 дні після транзиторної ішемічної атаки (ТІА) (залежно від результатів візуалізації мозку) або ж через ≥ 3 , ≥ 6 –8 чи ≥ 12 –14 днів після легкого, помірної тяжкості або тяжкого ішемічного інсульту без ознак геморагічної трансформації відповідно (Steffel et al., 2021). Цей підхід також підтверджено аналізом даних понад 12 тис. пацієнтів із ФП, госпіталізованих із приводу ішемічного інсульту в Тайвані (взятих із Національної дослідницької бази даних щодо медичного страхування) (Chang et al., 2022).

У дослідженні TIMING, присвяченому вивченню раннього та відтермінованого призначення пероральних антикоагулянтів, які не є антагоністами вітаміну К (НОАК), після гострого ішемічного інсульту на тлі ФП, оцінювали ефективність раннього та пізнього початку терапії ПОАК після ішемічного інсульту в 34 інсультних відділеннях у Швеції (Oldgren et al., 2022). Пацієнти з інсультом були рандомізовані протягом 72 год після появи симптомів для раннього (через ≤ 4 днів) або відстроченого (через 5–10 днів) початку застосування ПОАК. Оцінювання частоти первинного результату (комбінація рецидивного ішемічного інсульту, симптоматичної ВМК або смерті від усіх причин упродовж 90 днів) показало, що за ефективністю ранній початок терапії ПОАК не поступався відстроченому. До того ж у групі раннього початку мали місце чисельно нижчі показники частоти ішемічного інсульту та смерті. Протягом 90 днів спостереження в жодній із проаналізованих груп не було зареєстровано симптоматичного ВМК. Однак потужність дослідження виявилася недостатньою; хоча було розраховано, що для оцінки не меншої ефективності з потужністю 80% і рівнем значущості 5% потрібен такий розмір вибірки, щоб на кожну групу припадало по 1451 учаснику, лише 888 пацієнтів було включено до остаточної когорти й розподілено на групи (Oldgren et al., 2022).

Міжнародне багатоцентрове дослідження ELAN, у межах якого порівнювали ефективність раннього та пізнього початку застосування ПОАК у пацієнтів із ФП після ішемічного інсульту, охоплювало 103 інсультних центри в Європі, на Близькому Сході та в Азії (Fischer et al., 2023). Науковці порівнювали результати раннього (протягом 48 год після легкого або середньої тяжкості інсульту або на 6–7-й день після тяжкого епізоду) та пізнього (на 3–4-й день після легкого інсульту, на 6–7-й день після епізоду помірної тяжкості або на 12–14-й день після тяжкого інсульту) старту терапії ПОАК в осіб із ФП. Не було виявлено статистично значущої різниці між групами раннього та пізнішого початку лікування за частотою комбінованого первинного результату, як-то:

- повторний ішемічний інсульт;
- системна емболія;
- велика екстракраніальна кровотеча;
- симптоматичний ВМК;
- смерть від судинних причин протягом 30 днів після рандомізації.

Дві групи не відрізнялися за ризиком повторного ішемічного інсульту, ВМК або смерті від судинних причин через 30 і 90 днів (Fischer et al., 2023). Дослідження показало відсутність надмірної шкоди раннього початку використання ПОАК після ішемічного інсульту, а його результати можуть лягти в основу змін у клінічній практиці та рекомендаціях.

Дослідження OPTIMAS, метою якого було визначення оптимального часу призначення антикоагулянтів після гострого ішемічного інсульту, розпочалося в декількох центрах Великої Британії у грудні 2021 р. і досі триває. Воно спрямоване на оцінку не меншої ефективності раннього початку терапії ПОАК у пацієнтів із ФП після гострого ішемічного інсульту порівняно з пізнім (із межею не меншої ефективності у 2 відсоткових пункти).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Таблиця 1. Дослідження ефективності черезшкірної ОВЛП

Дослідження	Дизайн	Критерії включення	Порівняння	Первинний результат	Кінцеві точки безпеки	Висновки
PROTECT AF (D.R. Holmes et al., 2009)	Рандомізоване контрольоване дослідження	Діагноз неклапанної ФП та наявна одна з таких умов, як: ТІА/інсульт в анамнезі, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, вік >75 років	Дизайн «не меншої ефективності», тестування ефективності пристрою для ОВЛП (Watchman) (n=463) vs варфарин (n=244)	Комбінація інсульту, СС-смерті та системної емболії	Велика кровотеча (ВЧК або шлунково-кишкова), перикардіальний випіт та емболізація пристрою	Пристрій для ОВЛП не поступався варфарину, але підвищилася частота кінцевої точки безпеки у групі ОВЛП
PROTECT AF (V.Y. Reddy et al., 2013)	Рандомізоване контрольоване дослідження	Подальше спостереження за учасниками дослідження PROTECT AF (Holmes et al., 2009)	Дизайн «не меншої ефективності», тестування ефективності пристрою для ОВЛП (Watchman) (n=463) vs варфарин (n=244)	Комбінація інсульту, СС-смерті та системної емболії	Велика кровотеча (ВЧК або шлунково-кишкова), перикардіальний випіт та емболізація пристрою	Пристрій для ОВЛП не поступався варфарину, але підвищилася частота кінцевої точки безпеки у групі ОВЛП
Дослідження ASAP (V.Y. Reddy et al., 2013)	Нерандомізоване проспективне дослідження	Діагноз неклапанної ФП, ≥1 бала за CHADS ₂ , антикоагулянтна терапія протипоказана	Застосування пристрою для ОВЛП (Watchman) у пацієнтів із протипоказаннями щодо антикоагуляції (n=150)	Комбінація ішемічного, геморагічного інсульту, системної емболії та СС-смерті / від незрозумілих причин	Ускладнення, пов'язані з процедурою та пристроєм	Пристрій для ОВЛП є безпечною альтернативою, якщо пероральні антикоагулянти протипоказані
PROTECT AF, (V.Y. Reddy et al., 2014)	Рандомізоване контрольоване дослідження	4-річне спостереження за учасниками дослідження PROTECT AF (Holmes et al., 2009)	Застосування пристрою для ОВЛП (Watchman) у пацієнтів із протипоказаннями щодо антикоагулянтної терапії (n=150)	Комбінація ішемічного, геморагічного інсульту, системної емболії та СС-смерті / від незрозумілих причин	Ускладнення, пов'язані з процедурою та пристроєм	Пристрій для ОВЛП відповідав критеріям «не меншої ефективності» та забезпечував переваги порівняно із варфарином
PREVAIL, (D.R. Holmes et al., 2014)	Рандомізоване контрольоване дослідження	Діагноз неклапанної ФП, ≥2 балів за CHADS ₂ або ≥1 бала за CHADS ₂ + інший фактор ризику, як-от: жінки віком ≥75 років; вихідна фракція викиду ≥30%, але <35%; вік 65-74 роки + цукровий діабет / ішемічна хвороба серця; ≥65 років + застійна серцева недостатність	Порівняння безпеки та ефективності пристрою для ОВЛП (Watchman) (n=269) та варфарину (n=139)	Комбінація інсульту, системної емболії та СС-смерті / від незрозумілих причин	Комбінація смерті з усіх причин, ішемічного інсульту, системної емболії чи подій, пов'язаних із пристроєм/ процедурою, що потребували відкритої СС-хірургії чи великого ендovasкулярного втручання у період між рандомізацією та впродовж 7 днів після процедури або під час основної госпіталізації	Пристрій для ОВЛП не поступався варфарину щодо профілактики ішемічного інсульту або системної емболії через >7 днів після процедури
PRAGUE-17, (P. Osmancik et al., 2020)	Рандомізоване контрольоване дослідження	Діагноз неклапанної ФП, показання до застосування пероральних антикоагулянтів; кровотеча, що потребувала втручання/госпіталізації в анамнезі; кардіоемболічна подія в анамнезі на тлі приймання пероральних антикоагулянтів та/або ≥3 балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc і >2 балів за HAS-BLED	Порівняння пристрою для ОВЛП (Amulet або Watchman/Watchman-FLX) (n=201) та НОАК (n=201)	Комбінація інсульту, ТІА, системної емболії, СС-смерті, великої/незначної клінічно значущої кровотечі або ускладнень, пов'язаних із процедурою/ пристроєм	Кінцеві точки безпеки є частиною комбінованого первинного результату	Пристрій для ОВЛП не поступався НОАК щодо запобігання пов'язаним із ФП серйозним СС-/неврологічним подіям та кровотечам

Адаптовано за S. Elsheikh et al. (2024)

Зниження довгострокового ризику інсульту при ФП
Чи потрібна антитромботична терапія
для вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із ФП, які вже отримують антикоагулянти?

Незважаючи на всі зусилля щодо профілактики, щорічний ризик ішемічного інсульту в пацієнтів із ФП на тлі ефективного лікування ОАК становить 1-3% (Seiffge et al., 2015). Аналіз об'єднаних даних семи проспективних когортних досліджень за участю осіб із ФП, у яких під час лікування антикоагулянтами розвинувся інсульт, показав, що ризик рецидиву інсульту в них вищий порівняно із тими, хто раніше не отримував антикоагулянтної терапії, попри аналогічні показники за шкалами оцінювання ризику CHA₂DS₂-Vasc і HAS-BLED (Seiffge et al., 2020). За таких випадків проривних кровотеч при інсультах оптимальна антитромботична стратегія лишилася невизначеною.

У зведеному аналізі D.J. Seiffge et al. (2020) за ~5000 пацієнтами спостерігали протягом щонайменше трьох місяців після ішемічного інсульту або ТІА. Зміна типу антикоагулянтів після індексної події в цій когорті не була пов'язана зі зниженням ризику подальших інсультів.

Пізніше Y.M.B. Ip et al. (2023) вивчали стратегії антитромботичної терапії для пацієнтів із ФП, які вже отримували ПОАК під час ішемічного інсульту. Потенційні стратегії включали:

- 1. Продовження використання того самого ПОАК.
- 2. Перехід із ПОАК на варфарин.
- 3. Перехід із ПОАК на інший ПОАК.
- 4. Додавання антиагрегантів.

Дослідники порівнювали клінічні результати пацієнтів у кожній із цих чотирьох груп протягом середнього періоду спостереження 16,5 місяці. Стратегія продовження приймання того самого ПОАК була пов'язана із найнижчим річним ризиком повторного інсульту (8,7%). Тактика переходу на інший ПОАК із з ПОАК на варфарин асоціювалася із підвищеним ризиком рецидиву інсульту порівняно із продовженням приймання того самого ПОАК (скориговані коефіцієнти ризику [сКР] 1,96 і 1,62 відповідно). Додаткова антитромбоцитарна терапія у групі продовження застосування того самого ПОАК не зменшувала ймовірності повторного ішемічного інсульту (сКР 1,28), ВМК (сКР 1,20) або смерті (сКР 1,09). З іншого боку, ризик ВМК і смерті істотно не відрізнявся між групами (Ip et al., 2023).

Немедикаментозна профілактика інсульту в осіб із ФП

Терапія пероральними антикоагулянтами нині є основою вторинної профілактики після інсульту в пацієнтів із ФП (Grond et al., 2013; Vanassche et al., 2015). Проте оклюзія вушка лівого передсердя (ОВЛП) може бути розумною альтернативою або додатковою стратегією у певних випадках.

Пристрій для ОВЛП

Вважається, що за неклапанної ФП емболічний інсульт є вторинним щодо тромбу, який утворився у ВЛП (Holmes et al., 2009).

Ефективність черезшкірної ОВЛП із застосуванням пристрою Watchman було досліджено у випробуванні PROTECT AF. Цей метод не поступався за ефективністю терапії варфарином щодо профілактики інсульту в пацієнтів із ФП, хоча і був пов'язаний із вищим рівнем несприятливих подій (переважно вторинних щодо перипроцедурних ускладнень) (Reddy et al., 2013). Важливо також, що не менша ефективність цього підходу була здебільшого зумовлена зниженням частоти геморагічних і неішемічних інсультів.

Подібні докази були отримані у проспективному рандомізованому дослідженні PREVAIL, присвяченому порівняльній оцінці ефективності використання пристрою Watchman і тривалої терапії варфарином у пацієнтів із ФП (Holmes et al., 2014). За результатами, не менша ефективність застосування пристрою Watchman спостерігалася лише після виключення врахування перипроцедурних подій; через сім днів після процедури ОВЛП була не менш ефективною для профілактики ішемічного інсульту або системної емболії, ніж терапія варфарином.

Варто зазначити, що у жодному із двох випробувань не порівнювали безпеку та ефективність ОВЛП порівняно з терапією НОАК, або у пацієнтів, які мають протипоказання до пероральних антикоагулянтів.

У дослідженні ASAP за участю пацієнтів із високим ризиком інсульту та протипоказаннями до пероральних антикоагулянтів було показано, що ОВЛП за допомогою пристрою Watchman є розумною альтернативою для зниження річного ризику інсульту/ТІА, оціненого за шкалою CHADS₂ (Reddy et al., 2013).

Випробування PRAGUE-17 було присвячене порівнянню результатів застосування пероральних антикоагулянтів та ОВЛП (із використанням пристроїв Amulet або Watchman) для профілактики великих, пов'язаних із ФП, серцево-судинних (СС) та неврологічних подій і кровотеч в осіб із високим ризиком кровотеч та інсульту. Фармакотерапія не поступалася за ефективністю немедикаментозному підходу (Osmancik et al., 2020).

У таблиці 1 підсумовано результати досліджень, в яких вивчали ефективність черезшкірної ОВЛП.

Згідно з даними реальної клінічної практики, частота внутрішньолікарняних несприятливих наслідків, пов'язаних із черезшкірною ОВЛП, є дещо вищою (24,3%), ніж у клінічних дослідженнях (Badheka et al., 2015). Поточна настанова Європейського товариства кардіологів (ESC) містить рекомендацію класу ІІb щодо розгляду застосування ОВЛП у пацієнтів із ФП та ризиком інсульту, але із протипоказанням для тривалої терапії пероральними антикоагулянтами (Hindricks et al., 2021).

Хірургічна процедура ОВЛП

У пілотному випробуванні LAAOS II із перехресним дизайном та участю 51 пацієнта з ФП вивчали ефект кардіохірургічної процедури ОВЛП (Whitlock et al., 2013). Частота первинного кінцевого результату (комбінація смерті, ІМ, інсульту, нецеребральної системної емболії або великої кровотечі) становила 15,4% у групі з ОВЛП та 20% — без неї (відносний ризик [ВР] 0,71).

Переважаючим компонентом був інсульт (один випадок у групі оклюзії та три — без втручання). Загалом результати дослідження підтвердили доцільність хірургічної процедури.

Результати застосування ОВЛП за допомогою техніки подвійного лігування (полідіоксановою і проленою нитками) були позитивними для 808 учасників дослідження A. Zapolanski et al. (2013). Така техніка асоціювалася із нижчими показниками внутрішньогоспітальної та 30-денної смертності без збільшення періопераційних ускладнень. Спостерігалася також тенденція до зниження частоти післяопераційної ФП (19,4 vs 22,9%; p=0,07).

Натепер LAAOS III — єдине рандомізоване контрольоване дослідження, в межах якого оцінювали ефективність хірургічної ОВЛП у пацієнтів із кардіохірургічними втручаннями. Всі учасники страждали на ФП (показник за CHA₂DS₂-VASC ≥2 бала) і отримували антикоагулянтну терапію після операції. Супутня ОВЛП, здійснювана під час кардіохірургічного втручання, була ефективнішою для зниження ризику ішемічного інсульту в цих пацієнтів, ніж сама лише стандартна терапія. До того ж було визнано, що процедура є безпечною та не підвищує ризик кровотечі чи смерті (Whitlock et al., 2021).

Поточна настанова ESC містить рекомендацію класу ІІb із показанням щодо застосування хірургічної ОВЛП для профілактики інсульту в осіб із ФП, яким проводять кардіохірургічне втручання (Hindricks et al., 2021).

АВС-підхід до лікування ФП

АВС-підхід був запропонований у 2017 р. для оптимізації ведення пацієнтів із ФП, а згодом затверджений у настанові ESC, де (Hindricks et al., 2021; Lip, 2017):

- «А» означає уникнення інсульту (Avoid stroke);
- «В» — кращий контроль симптомів (Better symptom management);
- «С» — зниження ризику кардіоваскулярних та супутніх захворювань (Cardiovascular and Comorbidity risk reduction).

Такий інтегрований підхід було запроваджено з метою забезпечення структурованого ведення пацієнтів із ФП. Його можуть застосовувати як лікарі загальної практики, так і будь-які фахівці у спеціалізованому медзакладі (не обов'язково кардіологи). Використання даної стратегії також сприяє залученню пацієнтів до обговорення принципів лікування ФП (оскільки він «простий, як абетка...») (Lip, Ntaios, 2021).

Ефективність АВС-підходу для пацієнтів із ФП було підтверджено ретроспективним аналізом даних випробувань, а також результатами проспективних рандомізованих контрольованих досліджень (Proietti et al., 2020; Guo et al., 2020).

Інтегрована допомога пацієнтам із СС-ускладненнями у постінсультному періоді

Термін «інсультно-кардіальний синдром» використовується для опису кардіальних проявів, що є наслідками ішемії головного мозку. Згідно із повідомленнями, під час гострої фази ішемічного інсульту частота вперше діагностованих тяжких

Таблиця 2. Оцінка ризику з метою прогнозування ФП у пацієнтів з інсультом

Інструмент оцінки / назва дослідження	Посилання	Учасники	Показники	Бальна оцінка	Чутливість і специфічність щодо виявлення ФП / частота ФП / С-індекс
STAF	L. Suissa et al., 2009	Пацієнти з інсультом	Вік >62 років	2 бали	Показник ≥5 балів: чутливість – 89%, специфічність – 88%
			≥8 балів за NIHSS	1 бал	
			Дилатація ЛП	2 бали	
			Відсутність симптоматичного інтра- або екстракраніального стенозу ≥50%, або клініко-рентгенологічного лакунарного синдрому	3 бали	
LADS	S. Malik et al., 2011	Пацієнти з інсультом/TIA	Діаметр ЛП (мм)	0-2 бали	Показник ≥4 балів: чутливість – 85,5%, специфічність – 53,1%
			Вік (роки)	0-2 бали	
			Діагноз (інсульт/TIA)	0-1 бал	
			Куріння протягом попереднього року	0-1 бал	
C ₂ HES [†]	Li et al., 2019	Пацієнти з інсультом	ІХС або хронічна обструктивна хвороба легень	1 бал за кожне	Річна частота ФП: - група низького ризику (0-1 бал) – 3,19% - група середнього ризику (2-3 бали) – 7,15% - група високого ризику (≥4 бали) – 14,64%
			АГ	1 бал	
			Вік ≥75 років	2 бали	
			Систолічна СН	2 бали	
			Захворювання щитоподібної залози (гіпертиреоз)	1 бал	
HAVOC	C. Kwong et al., 2017	Пацієнти з інсультом/TIA	АГ	2 бали	Частота ФП: - низький ризик (0-4 бали) – 2,5% - середній ризик (5-9 балів) – 11,8% - високий ризик (10-14 балів) – 24,9%
			Вік	2 бали	
			Клапанні вади серця	2 бали	
			Захворювання периферичних судин	1 бал	
			Ожиріння (ІМТ >30)	1 бал	
			Застійна СН	4 бали	
			ІХС	2 бали	
CHARGE-AF	Alonso et al., 2013	Загальна популяція	Вік	Створено прогностичну модель 5-річного ризику	С-індекс: 0,765 (95% ДІ 0,748-0,781)
			Етнічна належність		
			Зріст		
			Маса тіла		
			САТ/ДАТ		
			Поточний статус курця		
			Застосування антигіпертензивних препаратів		
			Цукровий діабет		
			Інфаркт міокарда та СН в анамнезі		
CHA ₂ DS ₂ -VASc	G.Y.H. Lip et al., 2010	Пацієнти з інсультом	Застійна СН або ФВ ЛШ – 40%	1 бал	С-індекс: 0,712 (95% ДІ 0,693-0,731)
			АГ	1 бал	
			Вік ≥75 років	2 бали	
			Цукровий діабет	1 бал	
			Інсульт/TIA/тромбоемболія	2 бали	
			Судинні захворювання в анамнезі*	1 бал	
			Вік 65-74 роки	1 бал	
			Жіноча стать	1 бал	
NDAF	J.M. Bugnicourt et al., 2013	Пацієнти з інсультом	Вік ≥72 років	2 бали	Показник 0-1 бал має високу негативну прогностичну цінність для нових випадків діагностування ФП протягом року
			ІХС в анамнезі	1 бал	
			Інсульт в анамнезі	1 бал	
			Площа ЛП ≥16 см ²	2 бали	

Примітки: ЛП – ліве передсердя, ІМТ – індекс маси тіла, С-індекс – міра відповідності бінарних результатів у моделі логістичної регресії, ІХС – ішемічна хвороба серця, АГ – артеріальна гіпертензія, САТ/ДАТ – систолічний/діастолічний артеріальний тиск, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.
* Інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій або аортальна бляшка.

Адаптовано за S. Elsheikh et al. (2024)

небажаних СС-подій (MACE), що включають гострий коронарний синдром, серцеву недостатність (СН) та аритмії, становить до 20% (Scheitz et al., 2018). Є припущення, що до них призводять ті самі механізми, що лежать в основі розвитку інсульту (зумовлені порушенням функцій вегетативної нервової системи та такі, що спричиняють запалення) (Buckley et al., 2022).

Результати ретроспективного когортного дослідження за участю 365 383 пацієнтів показали, що протягом чотирьох тижнів після інсульту в 11,1% розвинувся гострий коронарний синдром, у 8,8% – ФП / тріпотіння передсердь, у 6,4% – СН, у 1,2% – тяжка шлуночкова аритмія та в 0,1% – синдром такопубо. Особи з інсультом і нещодавно діагностованими СС-ускладненнями мали гірший прогноз, а частота повторного інсульту впродовж п’яти років для них становила >50%. Ризик подальших СС-подій був подібним для пацієнтів із геморагічним та ішемічним інсультом (Акуєа et al., 2022).

Для забезпечення більш цілісного підходу до інтегрованої допомоги пацієнтам після інсульту пропонується застосовувати ще один варіант АВС-підходу. Його основними принципами є: «А» – належна антитромботична терапія (Appropriate antithrombotic therapy); «В» – поліпшення функціонального

та психологічного статусу (Better functional and psychological status); «С» – зведення до мінімуму СС-факторів ризику та впливу супутніх захворювань, включно із модифікацією способу життя (Cardiovascular risk factors and Comorbidity optimization) (Lip, Ntaios, 2021). Комітет ESC із питань інсульту уклав консенсусну заяву на підтримку такого підходу (Lip et al., 2022).

Згідно із даними систематичного огляду з метааналізом, присвяченого оцінці впливу застосування АВС-підходу до ведення пацієнтів із ФП на клінічні результати, він сприяв зниженню ризику смерті з усіх причин (ВШ 0,42; 95% ДІ 0,31-0,56), СС-смерті (ВШ 0,37; 95% ДІ 0,23-0,58), інсульту (ВШ 0,55; 95% ДІ 0,37-0,82) та великих кровотеч (ВШ 0,69; 95% ДІ 0,51-0,94) (Romiti et al., 2022).

Лікування захворювань великих судин і ФП

Дані літератури свідчать, що наявність безсимптомного стенозу сонної артерії підвищує ризик інсульту на 50% (Musialek et al., 2024). Однак градієнт ризику між тяжкістю безсимптомних уражень, що спричиняють звуження просвіту судини на ≥50%, та інсультом є менш чітким (Musialek et al., 2023).

У таких пацієнтів потрібна медикаментозна терапія (анти-тромботичними, антигіпертензивними препаратами та засобами для зниження вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності) сприяє зниженню ризику інсульту, інфаркту міокарда та смерті (Musialek et al., 2023). Наразі недостатньо доказів щодо ефективності додавання ацетилсаліцилової кислоти до пероральних антикоагулянтів для зниження ризику повторного інсульту в осіб із ФП та супутнім стенозом сонної артерії (Musialek et al., 2023; Harrison et al., 2023).

Виявлення ФП після інсульту
Оцінювання ризику для прогнозування ФП у пацієнтів з інсультом

Інсулти, пов’язані з ФП, зазвичай асоційовані з гіршим функціональним дефіцитом, поганою виживаністю та вищою частотою рецидивів протягом 12 місяців порівняно з інсультами в осіб без ФП (Lin et al., 1996). Отже, раннє виявлення ФП у пацієнтів з інсультом є життєво важливим для вторинної профілактики.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 35

У межах масштабного проспективного багатоцентрового дослідження, здійсненого M. Grond et al. (2013), пацієнти з інсультом та недиагностованою («німою») ФП мали старший вік та менший ступінь функціональної інвалідності до індексної події (інсульту), але характеризувалися серйознішим неврологічним дефіцитом. Не було чітких рентгенологічних даних, які б підтверджували переважне залучення уражень певних судинних басейнів у пацієнтів із «німою» ФП порівняно з особами із синусовим ритмом; візуалізаційні ознаки, що вказували б на кардіоемболічний механізм інсульту (тобто множинні інфаркти), також не були поширенішими в першій групі.

У низці досліджень вивчали можливості прогнозування ФП у хворих, які перенесли гострий інсульт або ТІА (отримані результати підсумовано в табл. 2). Прогнозування ймовірності ФП для такої групи осіб із високим ризиком може мати переваги у контексті ідентифікації підгрупи пацієнтів, які потребують детальнішого обстеження, і дозволить розробити для них стратегію скринінгу на ФП. Згенеровані натепер показники або моделі ще не включені офіційно до клінічних настанов, проте у позиційних та консенсусних документах наведено дані на користь застосування таких простих опцій, як оцінювання за шкалою визначення ризику рецидиву ФП (C₂HEST).

У дослідженні STAF було використано чотири змінні для розрахунку показника від 0–8 балів: вік >62 років (2 бали); показник за шкалою NIHSS ≥8 балів (1 бал); розширення лівого передсердя (2 бали); відсутність симптоматичного інтра- або екстракраніального стенозу ≥50% чи лакуарного синдрому, підтвердженого клінічними й рентгенологічними даними (3 бали). Загальна оцінка ≥5 балів забезпечувала виявлення ФП із 89% чутливістю та 88% специфічністю. Пацієнтів із ТІА не включали у дослідження (Suisse et al., 2009).

Систему LADS було розроблено для виявлення пацієнтів з інсультом і ТІА, які можуть страждати на ФП. Визначений за її допомогою показник ≥4 балів дозволяє із чутливістю 85,5% та специфічністю 53,1% встановити наявність ФП (Malik et al., 2011).

Оцінюваними показниками є:

- діаметр лівого передсердя (Left atrial diameter) – 0–2 бали;
- вік (Age) – 0–2 бали;
- діагноз інсульту (Diagnosis of stroke) – 0–1 бал;
- поточний статус курця (Smoking status currently) – 0–1 бал.

Шкала C₂HEST була розроблена та валідована як інструмент для оцінювання індивідуального ризику розвитку ФП у представників азійської популяції без структурних захворювань серця. Вона включає такі змінні: ішемічна хвороба серця (ІХС) або хронічне обструктивне захворювання легень (по 1 балу за кожне); артеріальна гіпертензія (1 бал); вік ≥75 років (2 бали); систолічна СН (2 бали); гіпертиреоз (1 бал). Загальна кількість балів – 0–8. Пізніше у загальнонаціональному дослідженні Y.-G. Li et al. (2019) було перевірено можливість застосування цієї шкали для європейців – представників білої раси, які перенесли інсульт (Li et al., 2019). За результатами, річний рівень захворюваності на ФП становив 3,19% у групі низького ризику (0 або 1 бал), 7,15% – середнього ризику (2 або 3 бали), і 14,64% – високого ризику (≥4 бали).

Іншим інструментом для виявлення осіб із ризиком розвитку ФП серед пацієнтів із криптогенним інсультом або ТІА є шкала HAVOC, яка враховує такі показники, як (Kwong et al., 2017):

- артеріальна гіпертензія (Hypertension) – 2 бали;
- вік (Age) – 2 бали;
- клапанна хвороба серця (Valvular heart disease) – 2 бали;
- захворювання периферичних судин (peripheral Vascular disease) – 1 бал;
- ожиріння, коли індекс маси тіла >30 (Obesity) – 1 бал;
- застоїсна СН (Congestive heart failure) – 4 бали;
- ІХС (Coronary artery disease) – 2 бали.

Загальна кількість балів за шкалою HAVOC – 0–14. Її застосування дозволяє виділити три категорії ризику: низький (0–4 бали), середній (5–9 балів) і високий (10–14 балів). Зовнішнє оцінювання ефективності застосування HAVOC для прогнозування частоти ФП у пацієнтів з емболічним інсультом із невідзначеним джерелом емболів (ESUS) виявило, що показники, який відповідав низькому ризику, були притаманні специфічність 88,7% щодо визначення осіб без ФП, негативне прогностичне значення 85,1% і точність 78% (Ntaios et al., 2020).

У межах дослідження CHARGE-AF були використані низка змінних для створення та валідації 5-річної моделі прогнозування ФП у п'яти популяційних випробуваннях, здійснених у США та Європі: дослідженні ризику атеросклерозу (ARIC), дослідженні серцево-судинного здоров'я (CHS), Фремінгемському дослідженні серця (FHS), Роттердамському дослідженні (RS) та дослідженні вікової генної/середовищної чутливості у Рейк'явіку (AGES). Ці фактори включали вік, расу, зріст, масу тіла, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, статус курця, приймання антигіпертензивних препаратів, наявність цукрового діабету, інфаркту міокарда та СН в анамнезі (Alonso et al., 2013). Незважаючи на те що модель була протестована у загальних популяціях (AGES і RS), а не на вибірці пацієнтів після інсульту, вона продемонструвала належну дискримінацію (C-індекс 0,765; 95% ДІ 0,748–0,781).

Порівняння моделі CHARGE-AF і шкали оцінювання ризику CHA₂DS₂-VASc показало, що C-індекси при їх застосуванні становили 0,757 (95% ДІ 0,741–0,772) та 0,712 (95% ДІ 0,693–0,731) відповідно (Christophersen et al., 2016). Дані мультиетнічного дослідження атеросклерозу (MESA) також підтвердили, що оцінка ризику ФП за моделлю CHARGE-AF є ефективнішою, ніж за шкалою CHA₂DS₂-VASc для прогнозування виникнення ФП у загальних популяціях (O'Neal, Alonso, 2016).

Предиктори вперше діагностованої ФП у пацієнтів із криптогенним інсультом також вивчали J.M. Bugnicourt et al. (2013). Вони розробили шкалу, що включає такі змінні: вік ≥72 років (2 бали), ІХС (1 бал) або інсульт (1 бал) в анамнезі, площа лівого передсердя ≥16 см² (2 бали); загальний показник – 0–6 балів. Оцінка 0 або 1 бал була високою прогностичною ознакою відсутності вперше діагностованої ФП протягом однорічного періоду спостереження.

У систематичному огляді A.K. Kishore et al. (2021) було оцінено ефективність більшості вищезгаданих та інших інструментів. З'ясувалося, що вони зазвичай мають високу негативну прогностичну цінність, проте жоден із них не забезпечує стабільно кращих результатів, ніж інший, тож їх користь для прийняття рішень залишається невизначеною.

Дані рандомізованих контрольованих випробувань, в яких вивчали ризики та переваги скринінгу на ФП як стратегії охорони здоров'я для запобігання інсульту, могли свідчити про зниження частоти інсульту або системної емболії за допомогою скринінгу, але були статистично незначущими (McIntyre, 2023). Це пов'язано із проблемами, притаманними скринінговим дослідженням, і необхідністю залучення вибірок дуже великого розміру. Отже, вони часто мають недостатню статистичну потужність (McIntyre, 2023). Тому систематичні огляди й метааналізи є важливими для досягнення розміру вибірки та потужності, необхідних для визначення ефективності скринінгу на ФП.

Удосконалення підходів до виявлення частоти ФП після інсульту

ФП може бути пароксизмальною, тож її виявлення, попри складність, залишається надзвичайно важливим, оскільки дозволяє визначати зміни у схемі лікування. Встановлення ФП у пацієнтів, які перенесли інсульт, може свідчити про необхідність початку антикоагулянтної терапії, що, як було доведено, знижує ризик тромбоемболії (Connolly et al., 2006). У межах дослідження L. Eljovich et al. (2009) 30-денний моніторинг серцевого ритму дозволив змінити тактику лікування кожного п'ятого хворого на криптогенний інсульт завдяки виявленню переміжної ФП, яку не було помічено при проведенні 12-канальної електрокардіографії (ЕКГ) або під час телеметрії, здійсненої в умовах стаціонару. За даними метааналізу A.K. Kishore et al. (2014), частота виявлення нових випадків ФП після ішемічного інсульту або ТІА при застосуванні 12-канальної ЕКГ становить орієнтовно 2–5%, а за проведення 24-годинного моніторингу – близько 2–6%. Проте показники виявлення збільшуються на 2–4% із кожними додатковими 24 год моніторингу.

У кількох дослідженнях оцінювали оптимальну тривалість моніторингу серцевого ритму після інсульту. Проспективне багатоцентрове когортне дослідження, здійснене в Німеччині, показало, що подовження періоду холтерівського моніторингу параметрів ЕКГ у тих, хто переніс інсульт, до 72 год, дозволило майже подвоїти частоту діагностування ФП (Grond et al., 2013). Рівень встановлення ФП за використання системи мобільної кардіологічної амбулаторної телеметрії у пацієнтів із передбачуваним криптогенним інсультом був іще вищим – 23%, причому 85% епізодів ФП виявилися короткими, тривалістю <30 с. Загальний вищий рівень діагностування ФП у цьому дослідженні пояснюється довшим періодом моніторингу (до 21 дня після інсульту), відбором хворих і включенням усіх нових випадків ФП (Tayal et al., 2008).

Імплантовані кардіомонітори (ІКМ), такі як Reveal XT (Medtronic Inc, Мінеаполіс), що спочатку були розроблені для дослідження синкопе, згодом вдосконалилися завдяки включенню алгоритму виявлення ФП. М.А. Ritter et al. (2013) встановили, що при застосуванні ІКМ вдалося визначити частоту ФП на рівні 17% (на відміну від 1,7% для 7-денного холтерівського моніторингу). С. Israel et al. (2017) вивчали ефективність використання імплантованого петлевого реєстратора у пацієнтів з ESUS. За результатами, ФП було виявлено приблизно у чверті учасників дослідження протягом одного року моніторингу та щоденного дистанційного опитування.

У дослідженні CRYSTAL-AF моніторинг ЕКГ за допомогою ІКМ перевершував традиційне спостереження за ефективністю виявлення ФП після криптогенного інсульту. Рівень встановлення ФП був значно вищим при застосуванні ІКМ порівняно із контрольною групою через 6 та 12 місяців (8,9 vs 1,4% та 12,4 vs 2% відповідно) (Sanna et al., 2014).

Майбутні напрями виявлення ФП за допомогою переносних пристроїв і штучного інтелекту

Із розвитком технологій з'явилися нові засоби діагностування ФП. Оскільки низький рівень виявлення та недотримання рекомендацій залишається основною перешкодою для оптимального ведення пацієнтів із підозрою на ФП,

використання мобільних пристроїв може допомогти та полегшити здійснення безперервного моніторингу в домашніх умовах (Guo et al., 2019). У дослідження Apple Heart Study були залучені особи, які, за їхніми словами, не страждали на ФП. Вони дали згоду на участь через додаток на своєму смартфоні (Apple iPhone). Тим, хто отримував сповіщення про «нерегулярний серцевий ритм» через смарт-годинник, телемедицина надіслала поштою патч для здійснення ЕКГ. Було зареєстровано близько півмільйона учасників, 0,52% отримали повідомлення про нерегулярний пульс. Позитивне прогностичне значення для виявлення ФП становило 84% (95% ДІ 76–92%) (Perez et al., 2019).

Можливість використання технології фотоплетизмографії на основі інтелектуальних пристроїв для виявлення ФП (браслета Honor Band 4 або наручного годинника) вивчалася із залученням великої кількості населення Китаю (Guo et al., 2019). У разі отримання попередження про «можливу ФП» працівники центру телемедицини MAFA (mobile AF App) проводили подальшу оцінку стану пацієнтів у мережі лікарень для підтвердження ФП за допомогою клінічної картини, даних ЕКГ або 24-годинного холтерівського моніторингу (Guo et al., 2019). Із 186 956 учасників 0,2% отримали повідомлення про підозру на ФП, а у 87% із них ФП було підтверджено лікарями. Надалі 95,1% із них були залучені до програми інтегрованої допомоги MAFA, основаної на ABC-підході до ведення хворих на ФП. Позитивна прогностична цінність застосування технології фотоплетизмографії становила 91,6% (95% ДІ 91,5–91,8%). Дослідження показало доцільність використання подібних інтелектуальних пристроїв як інструментів скринінгу пацієнтів на наявність ФП.

У межах дослідження Liverpool-Huawei осіб з інсультом активно залучали до оцінювання доцільності та клінічної ефективності використання смарт-браслета Huawei для виявлення індексних подій і визначення частоти випадків ФП (Harrison et al., 2022).

Окрім того, вивчаються інші методи із залученням штучного інтелекту (ШІ), як-от технологія глибокого навчання (DL). Запропоновано моделі для прогнозування ймовірності наявності у людини первинної недиагностованої ФП на основі «очевидно нормальної» ЕКГ без будь-якої додаткової інформації (Sehrawat et al., 2022). А.А. Rabinstein et al. (2023) порівнювали здатність моделі ШІ-ЕКГ передбачати ФП у пацієнтів з ESUS та результати тривалого амбулаторного моніторингу серцевого ритму. З'ясувалося, що ймовірність ФП, визначена за допомогою ШІ-ЕКГ, не була асоційована з ESUS; її оцінювання зазначеним методом в осіб з ESUS сприяло частішому діагностуванню ФП під час амбулаторного моніторингу (p=0,004).

У дослідженні S. Khurshid et al. (2022) застосовували конволюційну нейронну мережу для визначення п'ятирічного ризику розвитку ФП за допомогою ЕКГ у 12 відведеннях у пацієнтів, які отримували тривалу медичну допомогу на первинній ланці у США. Загальна ефективність такої моделі була порівнянною з такою при застосуванні показника ризику за моделлю CHARGE-AF (Khurshid et al., 2022). Загалом наведені дані свідчать про потенційну зіставну прогностичну користь залучення інноваційних інструментів для створення клінічних моделей визначення факторів ризику, хоча для остаточних висновків та узагальнень необхідна більша кількість тестувань і клінічних випробувань.

Висновки

Зниження ризику повторного інсульту є основною метою ведення пацієнтів після інсульту. При цьому виявлення прихованої ФП має вирішальне значення для консультування щодо необхідності антикоагулянтної терапії. Розроблені інструменти оцінювання ризику для прогнозування ФП після інсульту дозволяють ідентифікувати осіб, які можуть потребувати тривалого моніторингу серцевого ритму. Однак користь цих методик у клінічній практиці залишається невизначеною, а рекомендації щодо їх застосування ще не внесені у жодні настанови.

Значною клінічною проблемою є проривні кровотечі у пацієнтів з інсультом і ФП, які вже отримували терапію ПОАК. Встановлено, що ранній (повторний) початок приймання пероральних антикоагулянтів для вторинної профілактики в осіб із ФП не пов'язаний із підвищеним ризиком рецидиву ішемічного інсульту або ВМК.

Дослідження прогресивних технологій, як-от «розумні» носимі пристрої, є вельми перспективними, але можливості їх застосування та клінічну ефективність у групі пацієнтів високого ризику після перенесеного інсульту ще слід перевірити. Нові предиктори ФП і маркери ризику інсульту за ФП, такі як кальцифікація коронарних і внутрішньочерепних артерій, продовжують вивчатися, але їх використання натепер ще не включене у жодну клінічну модель оцінювання ризику.

Із розвитком технологій розробляються інноваційні алгоритми, які використовують ШІ для інтерпретації даних ЕКГ. Однак вони потребують масштабного тестування у рандомізованих дослідженнях, перш ніж їх можна буде широко застосовувати у клінічній практиці.

Підготувала **Наталія Купко**



Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал



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.

