



№ 1 (40)
березень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633

Здоров'я України®

XXI сторіччя
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



Доктор медицинских наук,
профессор
Тамара Мищенко

Когнітивні нарушення:
актуальність, причини,
діагностика, ліечение,
профілактика

Читайте на сторінці **15**



Доктор медичних наук,
профессор
Наталія Марута

Наукові дослідження
в галузі неврології,
психіатрії та наркології:
актуальні напрями
в Україні

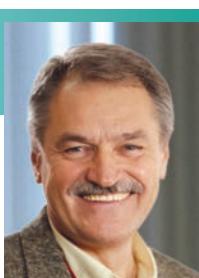
Читайте на сторінці **28**



Доктор медичних наук
Ігор Марченковський

Біполярний розлад
у дитячому віці

Читайте на сторінці **58**



Доктор медичних наук,
профессор
Олег Чабан

Стрес: який препарат
призначив би Ганс Сельє?

Читайте на сторінці **25**



Доктор медицинских наук,
профессор
Ірина Карабань

11 апреля –
Всемирный день борьбы
с болезнью Паркинсона

Читайте на сторінці **32**

МІЛДРОНАТ®

Мельдоній

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

Гострі та хронічні ішемічні
порушення мозкового
кровообігу*

Знижена працездатність,
фізичне та психоемоційне
перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!

Інформація про лікарський засіб Мілдронат®. Склад: дюча речовина: meldonium. Фармакотерапевтична група: інші кардіологічні препарати. Код ATХ C01E B22. Показання. У комплексній терапії у наступних випадках: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA І-ІІ функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Протипоказання. Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пулімах); тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: АС «Гріндекс», Латвія. Заявник: АТ «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Мілдронат®.

* Інструкція для медичного застосування Мілдронат®.
Р.П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій – UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020.
Р.П. Мілдронат® Капсули тверді по 250 мг №40 – UA/3419/02/01 від 04.08.2015 до 04.08.2020.
Р.П. Мілдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 – UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020.

Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозіумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Мілдронат® і проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 02.2017.

Grindex
Здоров'я. Традиції. Якість



Представництво «АС «Гріндекс»:
Україна, 03040, м. Київ,
вул. Красилівська, 11, офіс 3,
Телефон: +38 (044) 498-42-34,
Факс: +38 (044) 498-42-30,
E-mail: grindex@ukr.net



Ласкаво просимо на
mildronat.ru



Диклоберл®

diclofenac sodium

93,9%

„Золотий” стандарт
протизапальної терапії!



Збалансований
інгібітор ЦОГ^{2*}

Більша
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама³

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



Не впливає на
метаболізм
хряща^{5**}

Наявність
ін’єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁶

Можливість
індивідуального
підбору дози⁶

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

* інгібування простагландину E₂⁸

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

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

Склад:

Супозиторій: 1 супозиторій містить диклофенак натрію 100 мг або 50 мг;

Таблетка: 1 таблетка, вкрита плівкою оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенак натрію 50 мг;

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

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

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартріт, включаючи спондилоартріт. Болюві синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканинно-посттравматичні і післяопераційні болюві синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом із запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторій 100, 50 мг та пігулки 50 мг). Напади мігрені (крім Диклоберлу ретард). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фаринготонзілі, стіти (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біларна коліки, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов’язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчувствливість до дючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незворотніня крові, порушення гемостазу, темопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Застійна серцева недостатність. Застийна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторій 50 та 100 мг).

Способ застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторій та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторій). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін’єкції, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, коліки) добову дозу можна збільшити до двох ін’єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервал у кілька годин (по одній ін’єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін’єкції можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад, таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дісменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та діплопія, шум у вухах, нудота, бліяння, діарея, незначні кровотечі, дисп'єзія, метеорізм, спазми шлунку, утворення виразок, гастріт, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, т्रивожність, нічні жахливі сновидіння, безсонця.

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторій 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

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

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.л. Віа Сете Сангі 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

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

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

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

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm.res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

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

⁶ Інструкція для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторій 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55:1731-1738.

⁸ A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dalob, W Tanaka, K Wuyants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and PJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 1109

** Дослідження "in-vitro".

Диклофенак у неврологічній практиці: ефективне лікування бальових синдромів і нові аспекти застосування

Бальові синдроми – одна з найчастіших причин звернення до невролога, так само як і до лікарів інших спеціальностей. Препаратаами першого вибору для знеболювальної терапії є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Незважаючи на широкий спектр доступних на фармацевтичному ринку традиційних НПЗП і появу селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), найпопулярнішим препаратом у своєму класі залишається диклофенак. У неврологічній практиці спектр застосування диклофенаку є досить широким і включає дорсалгії (люмбаго, ішіас, міофасціальний і м'язово-тонічний синдроми), мігрень та інші типи головного болю, тунельні синдроми, невралгії й інші захворювання, які супроводжуються болем і запаленням.

Особливості механізмів дії

Головним механізмом знеболювальної й протизапальної дії всіх НПЗП є пригнічення синтезу протагландинів шляхом блокування ЦОГ. Диклофенак пригнічує обидва ізоферменти ЦОГ, але більшою мірою ЦОГ-2. Пригнічення ЦОГ-1 у диклофенаку менше порівняно з ібупрофеном і напроксеном, завдяки чому диклофенак рідше спричиняє ураження гастроінтестинального тракту. Пригнічення ЦОГ-2 у диклофенаку менше, ніж у еторикоксибу й рофеоксибу, що зумовлює зменшення ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Такий збалансований ефект диклофенаку забезпечує високу терапевтичну активність за доброї переносимості лікування.

Крім блокування ЦОГ, існують додаткові ефекти протизапальної й знеболювальної дії диклофенаку, серед яких центральна аналгетична активність, опосередкована μ -опіоїдними рецепторами; периферичний знеболювальний ефект, пов'язаний з активацією калієвих каналів; зменшення продукції прозапальних цитокінів і збільшення рівнів протизапальних цитокінів; стримування міграції лейкоцитів у вогнище запалення; антиоксидантний ефект тощо.

Ефективність і безпека

Ефективність диклофенаку в лікуванні мігрені підтверджено в Кокранівському огляді 5 досліджень за участю 1356 пацієнтів (S. Derry et al., 2012). Окрім значного аналгетичного ефекту порівняно з плацебо, диклофенак також покращував функціональні можливості у 80–97% пацієнтів із головним болем помірного чи тяжкого ступеня. Примітно, що за кількістю нападів, за яких спостерігали побічні ефекти, різниця між групами диклофенаку й плацебо була відсутньою.

У досліджені, присвяченому оцінюванню ефективності й безпеки диклофенаку в пацієнтів із хронічним болем у спині, препарат призначався у дозі 75 мг внутрішньом'язово протягом 5 днів, потім у дозі 50 мг перорально 2 рази на добу впродовж 10 днів; за необхідності — 50 мг на добу ще 5 днів. Позитивні результати лікування спостерігали вже після першої ін'єкції. Під час аналізу отриманих даних було відзначено достовірне зменшення болю, відновлення обсягу рухів, а також позитивну динаміку емоційного фону пацієнтів. Побічні ефекти, потенційно пов'язані з лікуванням (переважно диспепсичні явища), були слабко вираженими й минали самостійно.

Нешодавно проведений мережевий метааналіз показав, що в пацієнтів із суглобовим болем диклофенак у дозі 150 мг на добу — єдиний НПЗП, який значно покращує фізичну функцію й за цим ефектом достовірно перевершує ібупрофен, напроксен і целекоксиб у максимальних дозах (M. da Costa et al., 2016).

У сучасній неврологічній практиці для лікування рефрактерного болю широко використовують техніку радіочастотної денервациї. Проте ця інвазивна процедура сама може спричиняти значний біль. K. Ma і співавт. (2011) оцінювали ефективність диклофенаку натрію в пацієнтів, яким було проведено радіочастотну денервацию з приводу хронічного болю у фасетних суглобах. Результати показали, що застосування диклофенаку після денервациї значно зменшує інтенсивність болю за візуальною аналоговою

шкалою ($p<0,05$ і $p<0,01$ через 1 день і 1 тиж відповідно) та покращує задоволеність пацієнтів лікуванням (шкала PSS; $p<0,05$). Автори також відзначили значний фармакоекономічний ефект диклофенаку, оскільки його призначення дало змогу істотно зменшити загальні витрати на лікування.

Перспективним є застосування диклофенаку натрію з метою контролю терморегуляції в пацієнтів із гострим інсультом. Відомо, що лихоманка розвивається приблизно в кожного другого хворого, госпіталізованого з гострим інсультом; за різними даними, частота виникнення гіпертермії в цих пацієнтів коливається в межах від 35,5 до 60,8%. У разі тривалої гіпертермії з ректальною температурою понад 39,5–40,0°C розвивається набряк мозку, можуть виникати судоми. Загалом лихоманка негативно впливає на результати лікування й асоціється з несприятливим прогнозом. Оптимального лікування лихоманки в пацієнтів із гострим інсультом не розроблено, оскільки багато з раніше застосовуваних методів виявилися неефективними чи спричиняли гемодинамічну нестабільність. Італійські вчені A. Caricato і співавт. застосували парентеральний спосібувведення диклофенаку з метою контролю лихоманки в пацієнтів із гострими неврологічними порушеннями й встановили, що препарат ефективно знижує температуру тіла в більшості випадків, не впливаючи на церебральний перфузійний тиск. Також лікування диклофенаком не супроводжувалося змінами печінкової чи ниркової функції, жодних тяжких побічних ефектів не спостерігали. Додатковим аргументом на користь застосування диклофенаку в пацієнтів із гіпертермією в гострому періоді інсульту може бути здатність препарату підвищувати рівні триптофана в головному мозку. Триптофан, який є попередником серотоніну, підтримує нормальну працездатність головного мозку й має антидепресивний ефект.

На сьогодні отримано дані про потенційну користь застосування диклофенаку за нейродегенеративних захворювань. S. Naeem і співавт. (2015) у сліпому рандомізованому дослідженні вивчали вплив диклофенаку на когнітивну функцію й повсякденну активність у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Після 2 міс лікування в групі диклофенаку порівняно з контрольною групою спостерігали значне покращення когнітивної функції за оцінками тестів MMSE і MoCA ($p<0,001$), а також покращення повсякденної активності за шкалою ADCS-ADL ($p<0,001$). Тяжкість хвороби Паркінсона значно зменшилася за шкалами UPDRS III і Hoehn & Yahr.

S. Scharf і співавт. (1990) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні спостерігали тенденцію до сповільнення прогресування хвороби Альцгеймера в разі застосування диклофенаку в комбінації з мізопростолом (гастропротектор). Серйозних побічних ефектів протягом 25 тиж лікування не зареєстровано.

A. van Walsem і співавт. (2015) проаналізували 176 досліджень за участю 146 524 пацієнтів і дійшли висновку, що диклофенак у дозі 150 мг на добу є ефективнішим у лікуванні болю порівняно зі стандартними рекомендованими дозами інших препаратів (напроксену, ібупрофену, целекоксибу), а в дозі 100 мг на добу має зіставну з ними ефективність.

При цьому диклофенак асоціювався з меншим ризиком значних подій з боку гастроінтестинального тракту, ніж ібупрофен або напроксен, і за цим показником не поступався целекоксибу.

Лікарські форми й особливості застосування

Беззаперечною перевагою диклофенаку є різноманіття лікарських форм, що включає таблетки (швидкої й тривалої дії), розчин для парентерального введення та супозиторії. Можливість комбінувати різні шляхи введення в одного й того самого пацієнта дає змогу знизити ризик розвитку побічних реакцій.

Диклофенак у формі ін'єкцій (Диклоберл N 75) переважно застосовують тоді, коли необхідний швидкий знеболювальний ефект, зазвичай за вираженого гострого болю. Як правило, призначають 1 ампулу на добу, проте в складних випадках можна застосовувати 2 ін'єкції на добу з інтервалом у кілька годин. Ін'єкції можна поєднувати з іншими лікарськими формами диклофенаку. Тривалість парентерального застосування не має перевищувати 2 днів, за необхідності лікування продовжують диклофенаком у вигляді таблеток або ректальних супозиторіїв.

Початкова доза препарату у формі таблеток із кишковорозчинним покриттям (Диклоберл 50) зазвичай становить 100–150 мг на добу. За невиражених симптомів, а також за тривалої терапії достатньо дози 75–100 мг на добу, яку слід розділити на 2–3 прийоми. Для уникнення нічного болю таблетки можна доповнити призначенням ректальних супозиторіїв. Добова доза препарату не має перевищувати 150 мг.

Особливою формою препарату є диклофенак у вигляді капсул пролонгованої дії (Диклоберл ретард). У результаті уповільненого вивільнення активної речовини в разі прийому ретардований формі диклофенаку натрію ефект настає пізніше, але зберігається триваліший час. Зазначені особливості фармакокінетики дають змогу домогтися скорочення кількості прийомів препарату пацієнтами (1–2 рази на добу замість 3–4 разів на добу) за стабільного збереження достатньої кількості препарату у вогнищі запалення.

Лікарська форма диклофенаку у вигляді супозиторіїв (Диклоберл 100) має низку переваг. Супозиторії не спричиняють ускладнень, можливих у разі парентерального введення лікарських засобів (розвиток м'язових некрозів, інфільтратів і нагноєнь у місці ін'єкції). Супозиторії доцільно призначати за неможливості прийому препарату per os (в ослабленіх пацієнтів, за наявності структур стравоходу тощо). Крім того, істотно зменшується ризик пошкодження гастроінтестинального тракту. Часто супозиторії застосовують у комбінованій терапії: протягом дня хворий отримує або ін'єкції, або таблетки, а на ніч — свічки, що створює найкращий терапевтичний ефект завдяки більш рівномірному й тривалому підтриманні концентрації препарату в крові. При цьому загальна добова доза диклофенаку також не має перевищувати 150 мг.

Обираючи НПЗП для лікування пацієнтів із бальовими синдромами різної природи, слід віддавати перевагу найефективнішим препаратам з оптимальною переносимістю. Завдяки унікальним фармакологічним властивостям і комплексному механізму дії застосування диклофенаку дає змогу досягти балансу ефективності й безпеки терапії. Результати клінічних досліджень свідчать на користь широкого використання цього препарату для лікування гострого й хронічного болю в неврологічній практиці.

Список літератури знаходитьться в редакції.

Підготував Олексій Терещенко

**Оригінальне
стало доступним**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2015⁶**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2014⁵**

**Вирватися
із замкненого
кола болю
і тривоги**

- ✓ **Нейропатичний
біль**
- ✓ **Генералізований
тривожний
розлад**



- **Відчуттний ефект
через 3 дні терапії¹**
- **Суттєве зниження болю –
мінімум на 60%² – і збереження
ефекту в разі тривалого
застосування (понад 1 рік)³**
- **Зручне дозування⁴**

Література:

1. Rowbotham M., Young J., Sharma U. et al. Pregabalin shows reduction in pain by day three of treatment: Analysis of daily pain scores. Poster presented at APS, 2003, March 2023.
2. Brasser M., Mallison R., Tilke C. et al. Efficacy and Tolerability of Pregabalin In Patients with Peripheral Neuropathic Pain in realife Settings. Poster presented at EFNS2006, September 25.
3. D'Urso De Cruz E., Dworkin R.H., Stacey B. et al. Longterm treatment of painful DPN and PHN with pregabalin in treatmentrefractory patients. Poster presented at: American Diabetes Association; 2005, June 1014; San Diego, Calif.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Лірика. Р.П. № UA/3753/01/02, №UA/3753/01/04 від 16.04.2015, UA/3753/01/05, UA/3753/01/06 від 18.12.2015.
5. XV щорічний конкурс професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2014»; доступно за посиланням: <http://panaceja.ua/>
6. Щорічний конкурс професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2015»; доступно за посиланням: <http://panaceja.ua/>

Лірика (прегабалін) капсули, по 50 мг, 75 мг, 150 мг або 300 мг. Для 75 мг та 150 мг – по 14 або по 21 капсулі у блістері, по 1 або по 4 блістері в картонній коробці. Для 50 мг та 300 мг – по 21 капсулі у блістері, по 1 або по 4 блістері в картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання для застосування. Невропатичний біль у дорослих; епілепсія (як спосіб додаткової терапії парціальних (часткових) нападів у дорослих, з/або без вторинної генералізації); генералізований тривожний розлад у дорослих; фіброміалгія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Лірика можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Рекомендована доза становить 75 мг два рази на добу. Лірика ефективна при застосуванні в дозах від 150 до 600 мг/добу. **Протипоказання.** Гіперчувствливість до діючої речовини або будь-якої із допоміжних речовин. **Побічна дія.** Найчастішими проявами побічної дії були запаморочення та сонливість. Побічні реакції були зазвичай від легких до помірних за інтенсивністю. Спостерігалися також посилення апетиту, дезорієнтація, ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, зниження лібідо, дратівливість, атаксія, порушення уваги, координації, розлади уваги, погіршення пам'яті, тремор, дизартрія, парестезія, нечіткість зору, диплопія, сухість у роті, запор, блювання, метеоризм, еректильна дисфункція, втомлюваність, периферичні набряки, відчуття сп'яніння, набряки, вертиго, кон'юнктивіт, гастроентерит, здуття живота, порушення ходи, збільшення маси тіла (більш детально – див. інструкцію). **Особливості застосування.** Дані щодо застосування прегабаліну у вагітних жінок відсутні. Препарат може спричиняти запаморочення і сонливість та може впливати на здатність керувати автомобілем. Не рекомендується годувати дитину грудю в період лікування прегабаліном. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Оскільки Лірика переважно екскретується в незмінному вигляді із сечею, зазнає незначного метаболізму в організмі людини, не інгібуючи *in vitro* метаболізм інших препаратів та не зв'язується з білками крові, то малоймовірно, що прегабалін може викликати фармакокінетичну медикаментозну взаємодію або бути об'єктом подібної взаємодії. **Фармакологічні властивості.** Прегабалін – аналог гамма-аміномасляної кислоти ((S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота), зв'язується з допоміжною субодиницею (α_2 -білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі. **Умови відпуску.** За рецептром.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією із застосування. Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційні посвідчення № UA/3753/01/02, UA/3753/01/04 від 16.04.2015 р., № UA/3753/01/05, UA/3753/01/06 від 18.12.2015 р.



За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел.: (044) 2916050

Механизм-обоснованный подход к выбору фармакотерапии хронической боли

В рамках V Национального конгресса неврологов, психиатров и наркологов Украины (16-17 марта, г. Харьков) традиционно одной из самых обсуждаемых была тема выбора терапии для пациентов с хроническими болевыми синдромами.

Руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Неврология», доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко охарактеризовала проблему хронической боли и представила механизм-обоснованный подход к назначению терапии.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 90% заболеваний ассоциируются с болью. Боль служит основной причиной 11-40% обращений за первичной медицинской помощью. При длительности больше 12 нед боль классифицируется как хроническая. Она истощает эмоциональные ресурсы человека, нарушает сон, приводит к социальной и трудовой дезадаптации, прямым и непрямым экономическим потерям. Эксперты ВОЗ прогнозируют прогрессивное увеличение распространенности хронических болевых синдромов.

О медико-социальной значимости проблемы боли в Украине свидетельствует статистика продаж комбинированных аналгетиков. Согласно данным 2015 г. украинцы приобрели 62 млн упаковок цитрамона, около 42 млн упаковок седалгина: цифры сопоставимые и даже превышающие численность населения. Злоупотребление аналгетиками в высоких дозах для купирования боли влечет за собой новые проблемы – рост желудочно-кишечной патологии и абдоминальную головную боль. Простые аналгетики очень часто применяются при состояниях, при которых они не показаны или неэффективны, например при нейропатических болевых синдромах.

Причиной нейропатической боли является не сигнал о повреждении периферических тканей, а первичное повреждение или дисфункция отделов периферической или центральной нервной системы (ЦНС), ответственных за проведение и обработку болевых сигналов. По данным некоторых авторов, распространенность нейропатической боли в популяции составляет 6-8%; 20% всех хронических болевых синдромов являются нейропатическими по механизму (P.D. Wall, R. Melzack, 1999). Примерами первичного поражения нервной системы, вызывающего нейропатическую боль, являются алкогольная и диабетическая полинейропатия, герпетическая невралгия, травмы спинного мозга. Кроме того, нейропатический компонент часто присутствует в составе первично ноцицептивных болевых синдромов, таких как вертеброгенная боль в спине, туннельные нейропатии, комплексный регионарный болевой синдром после травм конечностей. Такую боль классифицируют как смешанную.

Для оказания эффективной помощи при нейропатических и смешанных болевых синдромах следует сделать все возможное для определения ведущих механизмов формирования и хронизации болевых ощущений у данного пациента.

Исходя из типа механизмов формирования боли подбирается дифференцированная терапия (рис. 1). При ноцицептивной боли, которая ощущается в ответ на активацию ноцицепторов периферических тканей при реальном повреждающем воздействии, основными мишеними терапии являются отек и воспаление с участием провоспалительных цитокинов, на которое эффективно влияют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При наличии мышечного спазма, служащего дополнительным источником аfferентных болевых стимулов, показано назначение миорелаксантов.

Особого подхода требует нейропатическая и смешанная боль. Основной механизм в данном случае – это сенситизация (понижение порога

чувствительности) периферических или центральных отделов нервной системы к болевым стимулам. Клиническая сенситизация проявляется разнообразием «позитивных» нейропатических феноменов – аллодинией (болезненным восприятием неболевых стимулов), гипералгезией (усиленным восприятием боли), парестезиями (дополнительными неболевыми ощущениями).

Если у пациента присутствуют аллодиния и вторичная гипералгезия, то простые аналгетики и НПВП будут неэффективны. В рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по лечению нейропатической боли (последний пересмотр – 2009 г.) к препаратам первой линии отнесены габапентин, прегабалин, трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин) и препараты группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин). Эффективность и безопасность перечисленных средств подтверждены в контролируемых клинических исследованиях.

Мишенью действия прегабалина (оригинальный препарат Лирика) являются α_2 -субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов на мембрanaх нейронов задних рогов спинного мозга, которые вовлечены в механизм центральной сенситизации. Как модулятор кальциевых каналов прегабалин препятствует перегрузке нейронов кальцием и избыточному выделению возбуждающих медиаторов.

Эффективная начальная доза Лирики – 150 мг/сут (в два приема по 75 мг). При необходимости через 3-7 дней дозу можно повысить до 300-600 мг/сут (2 р/сут по 150 или 300 мг). Доза прегабалина 450 мг/сут соответствует максимальной терапевтической дозе габапентина 3600 мг/сут.

Заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк более подробно остановилась на механизмах контроля боли и эффектах адьювантных аналгетиков.

В настоящее время общепринятой является биопсихосоциальная концепция боли, согласно которой боль – это результат динамического взаимодействия биологических, психологических и социо-культуральных факторов, формирующих переживания, представления человека о боли, его реакции и поведение.

В 1965 г. R. Melzak и P.D. Wall была предложена теория воротного контроля боли, согласно которой нервные импульсы, вызванные болевым стимулом, контролируются на уровне задних рогов спинного мозга нисходящими путями, передающими неболевую информацию из высших отделов головного мозга. Негативные эмоции (тревога, страх), нарушения сна, депрессия, навязчивые мысли о боли (катастрофизация), а также другие факторы, такие как социальная изоляция и гиподинамия, открывают «ворота боли», то есть способствуют прохождению ноцицептивных импульсов в ЦНС, их усилиению и негативному эмоциональному окрашиванию. И наоборот, положительные эмоции и поддержка окружающих эти ворота закрывают.

Однако дальнейшие наблюдения показали, что болевые ощущения могут возникать и при полном повреждении спинного мозга, а также в отсутствующих частях тела. Исследования феномена фантомных болей привели к заключению, что восприятие собственного тела и его многообразных ощущений обусловлено центральными процессами в головном мозге, генетически детерминировано

и может лишь модифицироваться под воздействием периферических сигналов и прошлого опыта. Этот вывод стал основой новой теории – теории нейроматрикса (R. Melzack, 1999). Нейроматрикс представляет собой обширную сеть нейронов, образующих функциональные петли между таламусом и корой, корой и лимбической системой. Синаптические связи в этой нейронной сети генетически детерминированы и в некотором смысле составляют материнскую «матрицу», генерирующую, воспроизводящую и модулирующую сенсорную информацию.

Примером сложных взаимодействий центральных структур передачи и обработки сенсорной информации является феномен нейропатической боли. По современным представлениям, нейропатическая боль является результатом центральной сенситизации к болевым и неболевым стимулам, что происходит на фоне ослабления нисходящих ингибиторных влияний.

Соответственно, основные задачи терапии нейропатической боли – заблокировать механизмы сенситизации и усилить нисходящий воротный контроль. В настоящее время эту задачу наиболее успешно решают препараты, которые обладают специфическим свойством модулировать α_2 -субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов на мембрanaх сенсорных нейронов в ганглиях заднего корешка и спинном мозге. Этим свойством обладает прегабалин (Лирика), что и определяет высокую эффективность препарата при лечении постгерпетической невралгии, диабетической болевой полинейропатии, постинсультной боли и других нейропатических синдромов.

Продолжается изучение других центральных механизмов действия прегабалина. G.D. Iannetti и соавт. (2010) в исследованиях с использованием функциональной нейровизуализации показали, что даже разовая доза препарата подавляет активацию структур внутри «матрицы боли» (структур, отвечающих за восприятие боли в ЦНС, например правой и левой коры островка, ствола мозга, таламуса) и вызывает торможение структур вне «матрицы боли» (например, затылочной, лобной и височной коры). Кроме того, прегабалин улучшает работу антиноцицептивной системы: ослабляет ГАМК-ergicкую интернейронную ингибцию нисходящих норадренергических путей контроля боли в стволе мозга (Takasu et al., 2006; Takeuchi et al., 2007).

Уникальным свойством прегабалина является разобщение порочного круга «боль – нарушение сна – тревога», так как этот препарат обладает выраженной анксиолитической активностью. Улучшение в эмоциональной сфере и повышение качества сна являются важными условиями закрытия «ворот боли», что отвечает принципам биопсихосоциального подхода к терапии (рис. 2).

Таким образом, хроническая боль – это ежедневный вызов профессиональному врачу, но знание основных механизмов формирования боли и контроля боли со стороны ЦНС помогает подобрать адекватную терапию, которая будет максимально соответствовать потребностям и ожиданиям пациента.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Т.С. Мищенко



Л.А. Дзяк

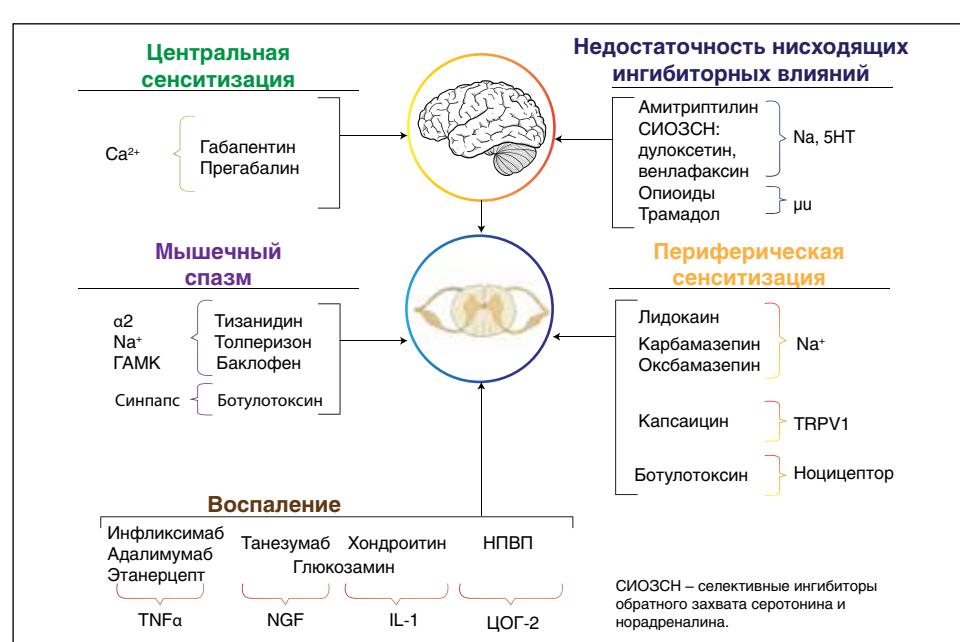


Рис. 1. Механизмы боли и мишени препаратов согласно концепции механизма-обоснованного выбора терапии

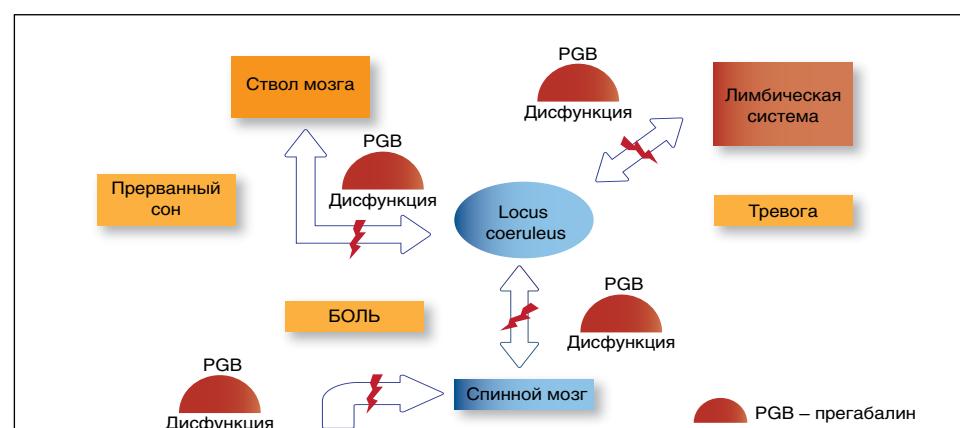


Рис. 2. Прегабалин разрывает порочный круг «боль – нарушение сна – тревога»

Гілоба фітосоми: результат двойного дії

Інтерес, проявляємий в течіє мнохих літ к гінкго билоба, не слукає. Следи своєго существоання це унікальне дерево, продолжительность жизни которого, кстати, может достигать тысячелетия, оставил еще во времена Юрского периода. «Живой реликт» – так окрестили его ботаники. Пропитанное духом не одной эпохи это растение-долгожитель, произрастающее преимущественно в Азии, не могло не заинтересовать представителей традиционной китайской медицины, которые достаточно активно использовали плоды, листья и семена гінкго билоба в своей практике. Но если древние эскулапы опирались на эмпірическіе данні, полученные в процесі работе, то современным на помощь все чаще приходят последние научные достижения, позволяющие по-новому взглянуть на давно известного «унікума».

Ефективность применения гінкго билоба была отмечена много тысяч літ назад. Как свидетельствует M. Zimmermann (2002), сначала ее использовали у больных астмой и энурезом, позже – при кожных заболеваниях. Однако сегодня назначение препаратов гінкго билоба чаще ассоциируется с необходимостью улучшения мозгового и периферического кровообращения, а так же для улучшения памяти, особенно у лиц пожилого возраста.

Как известно, стандартизованный экстракт листьев гінкго билоба (EGb 761), позволяющий повысить уровень когнитивных функций, широко прописывается пациентам на ранних стадиях болезни Альцгеймера и с другими видами деменций. Собственно, благодаря способности модулировать эксайтотоксическую глутаматергическую нейротрансмиссию (B. Williams et al., 2004), редуцировать агрегацию β -амилоида (Y. Wu et al., 2006), выполнять функцию свободнорадикального «мусорщика» (A. Kampkötter et al., 2007) и стало возможным использование EGb 761 при различного рода деменциях. Ряд клинических исследований, в которых пациентам с деменцией ежедневно назначали 240 мг EGb 761, продемонстрировали эффективность этого препарата в стабилизации или замедлении снижения мнестических функций (R. Ihl et al., 2012; S. Gavrilova et al., 2014; M. Tan et al., 2015). Этот же факт подтверждает и свежий обзорный доклад японских ученых во главе с M. Hashiguchi (2015), в котором, по итогам проведенного метаанализа 13 работ, говорится о безопасности и эффективности курсового приема 240 мг гінкго билоба при лечении деменции.

Хотя на самом деле спектр применения гінкго билоба значительно шире. За последнее время накопилось немало работ, отмечающих эффективность стандартизованного экстракта листьев этого растения у пациентов с головокружением, звоном в ушах, депрессией, глаукомой, дегенерацией сетчатки, предменструальным синдромом, перемежающей хромотой и феноменом Рейно. Кроме того, появились доказательства успешного применения EGb и у больных с острым ишемическим инсультом, который с каждым годом наносит все больший и больший урон (социальный и материальный) человечеству.

Так, в работе D. Oskouei и соавт., опубликованной в 2013 г. в журнале Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease по итогам проведения двойного слепого плацебо-контролированного рандомизированного исследования, говорится, что гінкго билоба может оказывать нейропротекторный эффект при ишемическом инсульте, поэтому его рекомендуют назначать пациентам в острой фазе «мозговой катастрофы» с целью улучшения функционального исхода заболевания.

Результаты данного клинического испытания перекликаются с выводами экспериментальных исследований, где показано влияние EGb на усиление мозгового кровотока, нейропротекцию и нейрорегенерацию. Особого внимания заслуживают доклинические работы Y. Yin (2013) и M. Jiang (2014), в которых демонстрируется нейропротекторный и противовоспалительный эффект билобалида (активного компонента стандартизированного экстракта гінкго билоба), позволяющий в условиях острой ишемии/реперфузии достичь уменьшения гибели нейронов ишемической полутени.

В этом исследовании показано, что применение билобалида у крыс через 2 ч после перенесенной ишемии головного мозга приводило к достоверному уменьшению неврологического дефицита, объема инфаркта, отека мозга, концентрации малонового диальдегида, оксида азота, TNF, IL-1 β , а также увеличению активности супероксиддисмутазы – одного из главных агентов антиоксидантной системы.

В целом, обсуждая широкий спектр применения EGb, нужно отметить, что разнообразие точек его применения обусловлено множеством активных монокомпонентов в составе данного препарата. Основными составляющими стандартизированного экстракта гінкго билоба считаются трилактоновые терпены (билобалиды), гінкголиды A, B, C и флавоноиды.

В более ранних трудах ученых отмечается, что гінкголиды действуют как антагонисты тромбоцит-активирующего фактора, ингибируя агрегацию тромбоцитов и увеличивая тем самым скорость мозгового кровотока (T. Yue et al., 1994). Вместе с тем последние разработки демонстрируют анксиолитические свойства гінкголида A (H. Kuribara et al., 2003) и антимигренозный эффект гінкголида B (G. Allais et al., 2013).

Флавоноиды, имея в своей структуре фенольное кольцо, работают как антиоксиданты и «улавливатели» тяжелых металлов (K. Gohil, 2000).

Кроме того, один из представителей этой группы биофлавоноидов – кверцетин – продемонстрировал антигипертензивное свойство, основанное на блокировании активности АПФ, предотвращении вазкулярной реактивности путем эндотелийзависимой и независимой вазодилатации, а также ингибировании ответа на вазоконстрикцию (D. Mansour et al., 2011; A. Larson et al., 2012). А билобалиды (ББ), как уже отмечалось, в «изолированных» экспериментах продемонстрировали нейропротекторные и противовоспалительные функции – блокируя митоген-активирующие протеинкиназные сигнальные пути, им удавалось остановить процессы апоптоза в нейронах ишемической пенумбры (M. Jiang et al., 2014).

Как результат, антиоксидантные, антиагрегантные, вазоактивные и противовоспалительные свойства дают возможность препаратам гінкго билоба улучшать память, микроциркуляцию, увеличивать толерантность мозга к гипоксии. Как показывает обзор американских авторов (2015), возглавляемых K. Nash, именно широкое представительство активных действующих веществ в EGb позволяет одновременно применять его при кардиоваскулярных и неврологических заболеваниях, в частности ишемическом инсульте.

Однако каким бы разнообразным ни был спектр фармакологической активности EGb, позволяющий улучшать память, микроциркуляцию, вязкость крови, увеличивать толерантность мозга к глюкозе, максимальная результативность его действия существенно ограничивается проблемами биодоступности. Как известно, эффективность любого препарата зависит от уровня активных компонентов в системном кровотоке. В то же время полифенолы, которыми насыщен экстракт гінкго билоба, очень плохо абсорбируются в кишечнике при пероральном приеме (T. Amin et al., 2012). Большинство биоактивных компонентов, представленных в фитомедицине, являются водорастворимыми молекулами, следовательно, преодолеть им (путем диффузии) насыщенную липидами мембрану энteroцита довольно трудно (P. Rathore et al., 2012).

Новаторское решение этой проблемы было найдено лишь в конце XX века. Основываясь на том, что в природе большинство полифенолов имеют сильное средство к фосфолипидам, группа итальянских ученых «закрутила» экстрактивный полифенол с низкой биодоступностью в фосфолипидную «обложку», что существенно улучшило абсорбционные свойства новообразованного комплекса, получившего название «фітосома» (рис. 1, 2). Сравнивая возможности некоторых полифенолов, исследователи отметили, что в основной группе, получавшей фітосомальный препарат, концентрация действующего вещества в крови была в 2-6 раз выше, чем в группе контроля, участники которой принимали обычный препарат (N. Barzaghi et al., 1990; T. Marczylo et al., 2007).

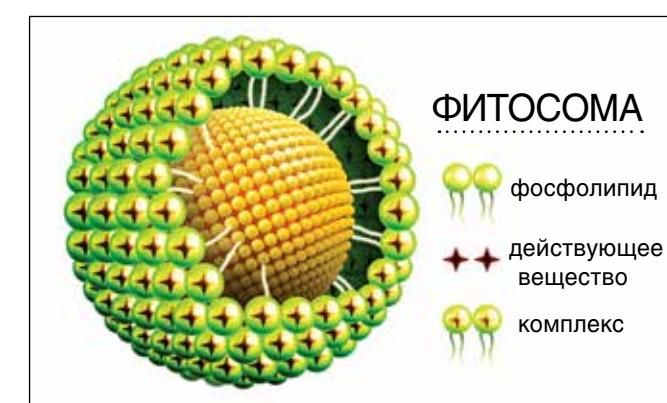


Рис. 1. Структура фітосоми

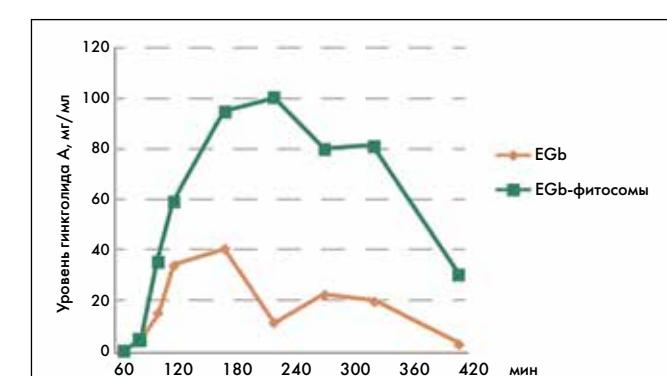


Рис. 2. Біодоступність звичайної і фітосомальної лекарственных форм EGb (P. Mauri и соавт., 2001)

Уникальные физико-химические свойства фосфолипидов наделяют фітосомы амфильтральными качествами, которые позволяют им одновременно быть умеренно растворимыми в неполярной (жировой) среде и демонстрировать практически аналогичные свойства в водном окружении (S. Tripathy et al., 2013).

Такой профиль растворимости делает фітосомы адекватной системой переноски, позволяющей производить инкорпорацию фитоагента в стабильную эмульсию либо в другую основу, улучшая, таким образом, биофармацевтические свойства как жирорастворимого (полифенолы), так и слабо растворимого в воде (фосфолипиды) компонентов (A. Shakeri et al., 2015). Еще одним немаловажным преимуществом фітосомы, как отмечается в работе A. Singh и соавт. (2011), является ее способность защищать «вложенное» активное вещество от разрушения пищеварительными ферментами и бактериями, обитающими в кишечнике.

Примечательно, что в качестве «упаковочного материала» для фітосомы выступает фосфатидилхолин (ФХ), который работает не только в качестве пассивного переносчика биоактивных компонентов, но и является доказанным клинически эффективным веществом при лечении заболеваний печени (M. Kidd, 2009). ФХ можно обнаружить в мозговой ткани, яичном желтке, разного рода растительных (в частности, соевом) и животного происхождения маслах. Кроме того, ФХ имеется в желчи, где он, эмульгируя пищевые ингредиенты, способствует их абсорбции.

На фармацевтическом рынке Украины экстракт гінкго билоба в виде новаторского фитолипидного комплекса предлагает компания «Мега Лайфсаенс» (Австралия – Таиланд). Назначение пациентам «зашитенного» препарата «Гілоба» с фітосомами, позволяет избежать проблем с низкой биодоступностью, произвести на этапе его «сборки» редукцию дозовых требований и при этом достичь максимального терапевтического эффекта. В условиях, когда действующее вещество погружено в «жировую капсулу», можно не опасаться разрушительного воздействия пищеварительных энзимов на активный компонент. Сам же фитолипидный комплекс, благодаря сильным химическим связям между молекулами ФХ и фитокомпонента, имеет высокий профиль стабильности. Маленький размер фітосом служит их дополнительной защитой от деструктивного воздействия в ЖКТ и способствует лучшей проницаемости через биомембранны. Кроме того, фосфатидилхолин, используемый при приготовлении фітосом, также выполняет роль гепатопротектора.

Подготовил Виталий Мохнат

Депакін*



Показання

- **Дорослі та діти.**^{1–5} Монотерапія, а саме первинна генералізована епілепсія: малі епілептичні напади/абсансна епілепсія, масивні білатеральні міоклонічні судоми, великі напади епілепсії з міоклонією або без неї, фотосенситивні форми епілепсії.
Монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними засобами: вторинна генералізована епілепсія, особливо синдром Веста та синдром Леннокса-Гасто; парціальна епілепсія з простою або комплексною симптоматикою (психосенсорні форми, психомоторні форми); епілепсія із вторинною генералізацією; змішані форми епілепсії (генералізовані та парціальні).
- **Діти.**³ Профілактика повторних нападів після однієї або більше фебрильних судом відповідно до критеріїв ускладнених фебрильних судом, коли переривча профілактика бензодіазепінами неефективна.

SAUA.VPA.16.12.0814

Спосіб застосування та дози:

- немовлята та діти до 12 років: 30 мг/кг (перевагу при застосуванні слід надавати сиропу, оральному розчину та гранулам пролонгованої дії);
- діти (від 12 до 18 років) та дорослі: 20 — 30 мг/кг (перевагу при застосуванні слід надавати таблеткам, таблетки пролонгованої дії та гранули пролонгованої дії).

Побічні дії:

Можливі побічні реакції з боку крові та лімфатичної системи, нервової системи, органів слуху та рівноваги, травного тракту, нирок та сечовидільних шляхів, шкіри та підшкірної клітковини, судинні розлади, метаболічні та аліментарні розлади, розлади з боку імунної системи, гепатобіліарні розлади, розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз, психічні розлади, вроджені, сімейні та генетичні розлади.

Особливості використання у жінок та дітей:

Діти, які зазнають впливу вальпроату внутрішньоутробно, мають високий ризик виникнення серйозних порушень розвитку (до 30–40% дітей) та/або вроджених вад розвитку (приблизно у 11% дітей). Вальпроат не слід призначати вагітним, жінкам дітородного віку та дівчатам,крім випадків неефективності або непереносимості інших видів лікування. Лікування вальпроатом повинно здійснюватися під контролем лікаря, який має досвід у лікуванні епілепсії та біополярних розладів. Необхідно ретельно зважувати користь від лікування вальпроатом і ризики при першому призначенні вальпроату, при регулярних переглядах лікування, коли дівчинка досягає статевої зрілості і коли жінка планує вагітність або завагітніла. Лікар повинен переконатися, що всі пацієнти були пінформовані і розуміють: ризики, пов'язані із застосуванням вальпроату під час вагітності; необхідність використання ефективної контрацепції; необхідність регулярного перегляду лікування; необхідність негайної консультації, якщо жінка планує вагітність або завагітніла.

Інформація подана у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо препарату наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

* В Україні представлений наступні форми випуску препарату Депакін: Депакін Хроно® 300 мг, Депакін Хроно® 500 мг, Депакін® (сироп), Депакін® Ентерік 300, Депакін® 400.

¹ Депакін Хроно® 300 мг (таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії). Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗ України від 18.05.2016 № 453, Р.П. № UA/10298/01/01.

² Депакін Хроно® 500 мг (таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії). Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗ України від 24.06.2016 № 623, Р.П. № UA/10118/01/01 (Наказ МОЗ № 715 від 10.10.2014).

³ Депакін® (сироп). Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗ України від 24.06.2016 № 623, Р.П. № UA/3817/01/01 (Наказ МОЗ № 297 від 21.05.2015).

⁴ Депакін® 400 мг (люофілізат для розчину для ін'єкцій). Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗ України від 24.06.2016 № 623, Р.П. № UA/10138/01/01 (Наказ МОЗ № 939 від 05.12.2014).

⁵ Депакін® Ентерік 300 мг. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗ України від 24.06.2016 № 623, Р.П. № UA/2598/02/01 (Наказ МОЗ № 2 від 03.01.2012).

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

ТОВ «Санофеї-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилянська, 48–50а; тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

ЗМІСТ
НЕВРОЛОГІЯ

Диклофенак у неврологічній практиці: ефективне лікування больових синдромів і нові аспекти лікування	3
Механизм-обоснованный подход к выбору фармакотерапии хронической боли	5
Т.С. Мищенко, Л.А. Дзяк	
Гилоба фитосомы: результат двойного действия	7
Фіолетовий день: Санофі привертає увагу до потреб 100 тисяч пацієнтів з епілепсією в Україні	9
Вальпроат натрия: 50 лет применения в клинической практике	10
Ю.И. Горанский, В.Н. Герцев	
За підтримки фармацевтичної групи ACINO відбулася науково-практична школа-курс ЕЕГ та епілепсія «Практичні аспекти запису, читання та інтерпретації ЕЕГ у дорослих і дітей»	12
Деменція після інсульту: клінічні кореляції та можливості профілактики	14
С.І. Шкробот	
Когнитивные нарушения: актуальность, причины, диагностика, лечение, профилактика	15-17
Т.С. Мищенко	
Вплив супутньої терапії неврологічних і серцево-судинних уражень у хворих на цукровий діабет 2 типу	18-20
О.П. Кіхтяк	
11 апреля – Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона	32-34
И.Н. Карабань	
Оптимальная терапевтическая тактика при лечении боли в спине	35
И.В. Романенко	
В-клетки как важное звено аутоиммунного воспаления и новая терапевтическая мишень при рассеянном склерозе	39-40
Л.И. Соколова	
Препараты для купирования приступов мигрени: экспертные рекомендации и сетевой метаанализ	47
Современные подходы к диагностике и лечению эссенциального трепора	51-52
Е.А. Труфанов	
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Сердечно-сосудистая безопасность целекоксиба, напроксена и ибuproфена при лечении артритов	23-24
S.E. Nissen, N.D. Yeomans, D.H. Solomon и др.	
Наукові дослідження в галузі неврології, психіатрії та наркології: актуальні напрями в Україні	28-29
Н.О. Марута	
Неврологические осложнения неоптимального двигательного стереотипа в области грудной клетки	43-45
О.Г. Морозова, А.А. Ярошевский	
V Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України	46
Современные возможности стабилизации настроения: безопасная терапия в эпоху стресса с помощью препарата СЕДАРИСТОН	74
Церебрум композитум Н – биорегуляционный подход в терапии психоневрологических расстройств	82-83
С.В. Попович, О.В. Иванушко	
Соціальна педіатрія та паліативна допомога дітям в Україні: сучасний стан і найближчі перспективи	84-85
В.Ю. Мартинюк, Р.О. Моїсієнко	

ПРЕС-РЕЛІЗ


Фіолетовий день: Санофі привертає увагу до потреб 100 тисяч пацієнтів з епілепсією в Україні

Місто Київ, 31 березня 2017 р. Санофі в Україні, провідна компанія у сфері охорони здоров'я, підтримує проведення в чотирох містах України спеціальних заходів, приурочених до Фіолетового дня. Серед ініціатив — освітні лекції для дітей з епілепсією та їхніх батьків у м. Києві, Івано-Франківську, Харкові та Дніпрі, зйомка інформаційного відеоролика для пацієнтів і телеконференція для лікарів «Шлях пацієнта від дитячої до дорослої епілепсії». Основне завдання цих заходів — підвищити рівень обізнаності українців про епілепсію, сприяти підтримці пацієнтів та їхніх близьких, а також боротьбі зі стигматизацією захворювання.

Епілепсія — четверте у світі за кількістю хворих неврологічне захворювання, яке характеризується розладами діяльності мозку. За даними Міжнародної протиепілептичної ліги та Бюро епілепсії, у 90% пацієнтів воно розвивається ще в дитинстві, 70% випадків піддаються успішному лікуванню. У світі налічується близько 50 млн хворих на епілепсію¹, в Україні — близько 100 тисяч пацієнтів² і ще понад 25 тисяч дітей із цим діагнозом³.

Однією з основних проблем пацієнтів з епілепсією сьогодні є не тільки доступ до лікування, а й стигматизація, з якою вони стикаються протягом життя. Вона виникає не через особисте негативне ставлення до пацієнтів, а, скоріше, через те що люди не знають, як правильно поводитися з хворими на епілепсію, тому уникають контакту з ними.

Володимир Мартинюк, головний позаштатний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Дитяча неврологія», директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України: «В Україні спеціалізована медична допомога хворим на епілепсію перебуває на досить високому рівні та відповідає європейським стандартам. Ми вже досягли майже 70% ефективності у лікуванні епілепсії, як і в більшості країн Європи. Це надзвичайно високий показник: 20 років тому він не перевищував 40-50%. Наразі пріоритетними для нас є інші завдання — подолати стигматизацію щодо дітей з епілепсією, їх дискримінацію в галузі освіти та зменшити фінансовий тягар придбання ліків для сімей із дітьми, хворими на епілепсію».

Віталій Кірик, керівник підрозділу визнаних препаратів та брендованих генеріків Санофі в Україні: «Важливо розуміти, що епілепсія — одне з найпоширеніших неврологічних захворювань у світі. Хвороба має вагоме психологічне навантаження на пацієнтів та їхні сім'ї, що впливає на рівень адаптації людей з епілепсією в суспільстві. Тому завдання Санофі полягає не тільки в розробленні ефективних терапевтичних рішень, а й у здійсненні підтримки людей з епілепсією та підвищенні рівня обізнаності населення про захворювання».

Протягом останніх трьох років Санофі в Україні реалізує медико-соціальний проект, спрямований на підвищення обізнаності населення та соціальної адаптації людей з епілепсією. У рамках кампанії були проведені круглі столи з представниками медичної спільноти, громадських організацій та представників влади, майстер-класи для медичних фахівців і широкого загалу, вебінари та семінари для вчителів «Увага: епілепсія», запуск регіональних шкіл епілептолога, допомога в розробленні буклетів про надання першої допомоги при епілепсії та інформаційних матеріалів для педагогів і лікарів.

Про Санофі

Санофі, глобальний лідер у сфері охорони здоров'я, відкриває, розробляє й постачає терапевтичні рішення, орієнтовані на потреби пацієнтів. Санофі складається з п'яти глобальних бізнес-підрозділів: діабет і серцево-судинні захворювання, внутрішні захворювання та ринки, що розвиваються, Санофі Джэнзайм, Санофі Пастер і направ безрецептурних препаратів. Санофі зареєстрована на фондовых біржах у м. Париж, Франція (EURONEXT: SAN) та в м. Нью-Йорк, США (NYSE: SNY).

Контакти для отримання додаткової інформації:

Світлана Довгич
Керівник департаменту з питань корпоративних комунікацій
Санофі в Україні
Тел.: + 30 44 354 2000
Svitlana.Dovgych@sanofi.com

¹<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en>.

²http://moz.gov.ua/docfiles/dod276_ukr_2014.pdf, стор. 11.

³Аналіз епідеміологічних досліджень диспансерної групи дітей з епілепсією з метою оптимізації надання медичної допомоги. Колектив авторів / Педіатрія. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2015; 24 (3): 335.

Вальпроат натрія: 50 лет применения в клініческій практиці

Благодаря высокой эффективности при всех типах припадков вальпроевая кислота и ее соли (вальпроаты) в большинстве стран остаются одними из наиболее используемых в лечении эпилепсии лекарственными средствами. Противосудорожные свойства вальпроатов случайно обнаружил в 1962 г. французский исследователь Pierre Eymard, а двумя годами позже George Carras и соавт. получили первые клинические результаты при оценке противосудорожного эффекта вальпроата натрия. 2017 г. стал «юбилейным» для этого препарата: 50 лет назад – в 1967 г. – он был внедрен на фармацевтический рынок во Франции для лечения больных эпилепсией. В последующем вальпроат натрия стал применяться в более чем 100 странах мира. В настоящее время в развитых странах вальпроаты используются в качестве основных противоэпилептических препаратов (ПЭП) в лечении большинства пациентов с эпилепсией. Необходимо отметить, что все исследования, результаты которых стали основанием для внесения вальпроатов в рекомендации по лечению эпилепсии в качестве препаратов первой линии, проводились с использованием оригинального вальпроата натрия (препарат Депакин®).

Через некоторое время после появления на рынке оригинального вальпроата натрия была разработана его пролонгированная форма для перорального применения (Депакин® Хроно), в состав которой включили вальпроевую кислоту и ее натриевую соль в соотношении 1:2. Разработка пролонгированной формы вальпроевой кислоты и вальпроата натрия, характеризующейся отсутствием латентного периода времени абсорбции, удлиненным временем всасывания и более линейной корреляцией между уровнем дозы и концентрацией в плазме по сравнению с другими пероральными формами вальпроатов, позволила сделать существенный шаг вперед в ведении пациентов с эпилепсией. Вышеперечисленные особенности фармакокинетики формы с медленным высвобождением обеспечивают более устойчивую концентрацию препарата в плазме крови в течение суток, что позволяет преодолевать резистентность к терапии у ряда пациентов. Важным преимуществом препарата Депакин® Хроно является также его лучшая переносимость, что обусловлено отсутствием пиков максимальной концентрации, характерных для традиционных форм (Bergmann и соавт., 1999).

Существует также сироп Депакин; абсорбция вальпроевой кислоты из данной формы препарата происходит очень быстро, и пик концентрации действующего вещества в плазме составляет менее 2 ч.

Форма Депакин® Энтерик была создана для защиты желудочно-кишечного тракта от действия вальпроевой кислоты; абсорбция действующего вещества происходит несколько дольше (2-3 ч), а его максимальная концентрация в плазме достигается через 3-5 ч.

Вальпроаты не активируют энзимы печени, однако подавляют синтез энзимов монооксигеназ группы цитохром Р450, что может приводить к увеличению концентраций в плазме других ПЭП, назначаемых одновременно, и это следует учитывать при необходимости проведения полiterапии.

Обсуждая особенности фармакокинетики различных форм вальпроата натрия, нельзя не отметить ряд принципиальных отличий между этим препаратом и другой солью вальпроевой кислоты, использующейся в клинической практике, – вальпроатом кальция. Кальциевая соль всасывается быстрее и с меньшим стандартным отклонением, чем натриевая (Г.Г. Шанько, Е.Н. Ивашина, Н.М. Чарухина, 2003). Фармакокинетические отличия обусловливают и различия в эффективности вальпроата кальция и вальпроата натрия в пользу последнего. Данные, полученные в результате оценки биоэквивалентности, и совпадения основных фармакокинетических параметров различных производных вальпроевой кислоты позволяют сделать вывод о том, что пролонгированная форма вальпроата натрия обладает лучшими характеристиками и позволяет достичь более стабильного уровня концентрации вальпроата в плазме крови (А.В. Соколов и соавт., 2006).

Вальпроат натрия продемонстрировал эффективность в устранении всех трех типов экспериментально вызванных припадков (модель максимального электрощока, пентилентетразоловый тест и «киндинг-модель»). Это позволило позиционировать препарат как антиконвульсант широкого спектра действия, эффективного практически при всех видах судорожных припадков: генерализованных тонико-клонических, абсанах и миоклонических судорогах, а также при парциальных припадках, что и было подтверждено в ходе клинических исследований.

Установлено, что полное исчезновение абсансов при применении вальпроатов наблюдается как минимум у половины больных (D. Simon, J. Penry, 1975; A. Richens, S. Ahmad, 1975). У пациентов с простыми абсанами контроль за приступами обеспечивается не менее чем в 80-90% случаев (O. Henriksen, S. Johannessen, 1982; B. Bourgeois и соавт., 1987).

В многочисленных исследованиях показано, что частота тонико-клонических припадков на фоне терапии вальпроатами снижается на 75-100% у более чем половины больных (D. Simon,

J. Penry, 1975; R. Davis et al., 1994). Высказывается мнение, что примерно в 70-85% случаев можно достигнуть полного исчезновения тонико-клонических припадков на фоне терапии вальпроатом натрия (B. Bourgeois и соавт., 1987).

Продемонстрировано также, что вальпроаты высокоэффективны в лечении сложных парциальных приступов и несколько менее эффективны при простых приступах (A. Covani и соавт., 1982). Согласно данным литературы снижения частоты простых и сложных парциальных приступов на 75-100% удается достигнуть в 28% случаев (L. Willmore, 1999).

Вальпроат натрия эффективен в терапии юношеской миоклонической эпилепсии; полного контроля над приступами при этом удается достигнуть не менее чем у 70% больных (A. Covani и соавт., 1982).

При некоторых формах эпилепсии (детская доброкачественная роландическая, детская доброкачественная затылочно-долевая, абсансы, юношеская миоклоническая, фотогенная первично генерализованная, эпилепсия с миоклонико-астатическими припадками, с миоклоническими абсансами, с непрерывными комплексами спайк-волна в медленноволновом сне, эпилептическая афазия Ландау-Клеффнера) вальпроаты являются препаратами единственного или преимущественного выбора. Карbamазепин, фенитоин и фенобарбитал при вышеперечисленных формах заболевания противопоказаны, так как могут усиливать припадки или усугублять когнитивные и психические нарушения.

Вальпроаты являются основными лекарствами в комбинации с адренокортикотропным гормоном при лечении всех младенческих и детских форм тяжелых эпилептических энцефалопатий, в особенностях синдромов Уэста и Леннокса-Гасто.

Одним из самых тяжелых осложнений течения эпилепсии является эпилептический статус, при лечении которого врачи нередко сталкиваются с проблемой рефрактерности к терапии. Поэтому особый интерес представляют данные исследования, проведенного J. Redecker, M. Wittstock и соавт. в Германии и Швейцарии, в котором сравнивали четыре ПЭП в лечении эпилептического статуса. Авторы проанализировали данные о лечении эпилептического статуса с января 2010 по июнь 2013 г. (145 лечебных эпизодов у 124 пациентов) препаратами фенитоин, вальпроат, леветирацетам и лакосамид и оценили их по 4 критериям эффективности. Критерий 1 – последний использованный ПЭП перед прекращением эпилептического статуса (ПЭП перед прекращением эпилептического статуса без изменений сопутствующей терапии). Критерий 2 – последний препарат, включенный в противоэпилептическую терапию в течение 72 ч перед прекращением эпилептического статуса и без изменений сопутствующей терапии. Критерий 3 – последний препарат, включенный в противоэпилептическую терапию или повышенный в дозе в течение 24 ч перед прекращением эпилептического статуса без изменений в сопутствующей терапии. Критерий 4 – последний препарат, включенный в противоэпилептическую терапию в течение 72 ч перед прекращением эпилептического статуса с допускаемыми изменениями в сопутствующей терапии. В соответствии с критерием 1 леветирацетам был более эффективен, чем фенитоин ($p<0,0007$) и вальпроат ($p<0,02$). Принимая во внимание критерий 3, фенитоин был менее эффективен, чем вальпроат ($p<0,04$), леветирацетам ($p<0,002$) и лакосамид ($p<0,02$). Относительно единственного ПЭП вальпроат был более эффективен по критериям 1 и 4, чем по критерию 2 ($p<0,008$; $p<0,05$), леветирацетам был наиболее эффективен по критерию 1 ($p<0,0000004-0,05$) и более эффективен по критерию 3, чем критерию 2 ($p<0,002$).

Раствор леветирацетама для инъекций отсутствует в Украине, но имеется парентеральная форма вальпроата натрия (Депакин®), специально предназначенная для лечения эпилептического статуса. Клинические исследования показывают, что форма вальпроата натрия для внутривенного введения может быть использована для быстрого и эффективного увеличения его концентрации в плазме крови у больных с эпилептическим статусом.



Ю.І. Горанський

В отличие от большинства современных лекарственных средств, используемых при эпилептическом статусе, вальпроат натрия не вызывает значимого угнетения сознания, кровообращения, дыхания, то есть тех симптомов, которые сопровождают нарушения сознания. В исследованиях Uberall и соавт. внутривенное введение вальпроата натрия способствовало прерыванию течения клинического и биоэлектрического статуса у 78% детей, резистентных к проводимому до этого лечению (внутривенно диазепам, фенобарбитал и фенитоин). Частота ответа на внутривенное введение вальпроата натрия детям и взрослым при бензодиазепинрезистентном судорожном статусе в исследованиях E. Trinka и соавт. составила 70,9%. Частота ответа была лучше у детей, чем у взрослых, и не отличалась между типами эпилептического статуса. Эффект отмечен также при бессудорожных видах эпилептического статуса (со сложными парциальными припадками, абсансами), а также при миоклонических припадках. Наиболее эффективные дозы вальпроата натрия для внутривенного введения: 15-45 мг/кг в виде боляща (6 мг/кг/мин), далее – инфузия 1-3 мг/кг/ч. Приблизительно в 75% случаев эпилептические припадки купировались в течение 20 мин после введения вальпроата натрия.

Очевидно, что универсальность вальпроата натрия связана с его многокомпонентным механизмом действия, однако современные представления об этих компонентах не позволяют полностью объяснить всего клинического многообразия эффектов данного препарата. Например, вальпроат натрия лишен способности блокировать таламические кальциевые каналы (считается, что именно это свойство ПЭП лежит в основе их влияния на абсансы), но тем не менее он оказывает антиабсансный эффект.

В целом следует подчеркнуть, что эффективность вальпроата натрия в устранении как генерализованных, так и парциальных припадков выгодно отличает его от других ПЭП.

Вальпроат натрия нашел также применение в психиатрии. В 90-е гг. XX века началось его широкое использование в качестве нормотимики при лечении и профилактике биполярного аффективного расстройства (R. Post, 1999) в ситуациях, когда отсутствует эффект от применения солей лития. Вальпроат натрия эффективен в лечении острых маниакальных состояний. При этом его эффективность составляет от 48% (C. Bowden et al., 1994) до 80% (H. Emrich et al., 1980). Вальпроаты являются также препаратами выбора в лечении так называемых дисфорических маний, при которых соли лития малоэффективны. Имеются данные, свидетельствующие об эффективности препарата Депакин® при лечении острых депрессий (R. Post, 1999). Вместе с тем указывается, что наибольшего эффекта от вальпроатов можно достичь при лечении депрессий у больных с быстрой сменой фаз либо с биполярным расстройством 2 подтипа (M. Winsberg et al., 1997).

Вальпроат натрия применяется также при панических и посттравматических стрессовых расстройствах. Суточная доза препарата при этом составляет в среднем 20 мг/кг (P. Keck et al., 1993).

Вальпроат натрия – антиконвульсант, рекомендованный Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для профилактики мигрени. Его эффективность была подтверждена недавними двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями. Дозы препарата, использующиеся для профилактики мигрени (обычно не более 500 мг/сут), существенно ниже тех, что применяются для лечения эпилепсии.

В заключение отметим, что вальпроат натрия, безусловно, имеет особый статус в клинической эпилептологии и психиатрии. Есть все основания считать, что данный препарат еще долгие годы будет рассматриваться как средство выбора для лечения пациентов с различными формами эпилепсий, припадками сложной симптоматики и смешанного типа, мало-курабельными эпилептическими синдромами.

3 M | C T

НЕВРОЛОГІЯ

Імуномодуляція в лікуванні хворих на міастенію	53
В.А. Гриб, В.І. Пашковський	
Кинезиотейпирование в лечении и реабилитации	54-55
В.А. Гриб, І.І. Тітов	56
Актуальні питання інтенсивної терапії ішемічного інсульту	
В.А. Гриб, І.І. Тітов	
Эффективное лечение боли в спине: как расширить возможности врача	62-63
Противосудорожные препараты нового поколения	
Ю.І. Горанский, В.Н. Герцев	64-65
Терапевтическое применение комбинации цитиколина и пирацетама	
R.C. Doijad, A.B. Pathan, N.B. Pawar и др.	66-67
Оцінювання ефективності залеплону в двох дозах у викликанні післяобіднього сну в умовах сильних шумових перешкод і його впливу на психомоторні та вестибулярні функції	69-70
Возможности мембранопroteкции при хронической ишемии головного мозга	
С.Г. Бурчинский	78
Синдром крестцово-подвздошного сочленения	
А.І. Исайкин, М.А. Иванова, А.В. Кавелина и др.	80-81
Відкритий лист. Звернення до Міністерства охорони здоров'я України	86
Цитиколин как адъювантная терапия в неврологической практике: от хронической ишемии мозга до болезни Паркинсона	88
ПСИХІАТРІЯ	
Синдром прекращения терапии антидепрессантами: диагностика, профилактика и лечение	21
Стрес: який препарат призначив би Ганс Сельє?	
О.С. Чабан	25-27
Эффективность десвенлафаксина в дозе 50 мг в сутки при длительном лечении большого депрессивного расстройства: рандомизированное двойное слепое исследование	
P. Boyer, E. Hwang, K.A. Tourian и др.	31
Какие когнитивные домены улучшаются под влиянием терапии вортиоксетином?	
J.E. Harrison, S. Lophaven, C.K. Olsen	36-37
Новости психофармакотерапии: рекомендации профильных ассоциаций и мировой опыт	41
Соціальна психіатрія у світі, що швидко змінюється	
I.А. Марценковський	48-49
Курс ILAE-СЕА ЭЭГ и эпилепсия в Украине: междисциплинарное обсуждение актуальных проблем	
В. ван Э. Боас, А.Е. Дубенко, К.Р. Костюк и др.	50
Біполярний розлад у дитячому віці	
I.А. Марценковський	58-61
Подростковые киберсиуиды — новый вызов (особенности, предикторы, профилактика)	
И.Д. Спирина, А.В. Шорников	71-72
Норадренергический парадокс и его значение при лечении депрессии и тревоги	
76-77	

МІЛДРОНАТ®

Мельдоній

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

**Гострі та хронічні ішемічні
порушення мозкового
кровообігу***

**Знижена працездатність,
фізичне та психоемоційне
перенапруження, період одужання***

Для серця, мозку та судин!

Інформація про терапевтичний засіб "Мілдронат". Статус: лікви розлучені, підлягають
відповідальному за підтримку фармацевтичного прискорювача, №д 221-ОД-022
Ліцензія: діє в умовах підтримки фармацевтичного прискорювача, згідно з
законом України "Про фармацевтичні прискорювачі, фармацевтичні прискорювачі
(ФПРВ) і їх фармацевтичну діяльність". Фармацевтичні прискорювачі
дозволено використовувати в складі лікарських засобів та прискорювачів фармацевтичного
засобу з певними фармацевтичними властивостями. Використання фармацевтичного прискорювача
з алергічним чи іншими небажаними ефектами може бути небезпечною. Поточні дослідження
показують, що фармацевтичні прискорювачі можуть спричиняти погану реакцію на медикаменти
та інші речовини, які входять в склад лікарських засобів та фармацевтичних прискорювачів. Категорія
відповідальності: 1.1. Мілдронат®. Виробник: фармацевтична компанія ТзОО "Гріндейкс"
Інформація про терапевтичний засіб "Мілдронат".
1.1. Мілдронат®. Розчин для ін'єкції – 0,5/100 мл (0,5 мг/100 мл).
1.1. Мілдронат®. Багаторазовий ін'єкційний набір 250 мг (0,5 мг/100 мл) №10/0,5 мг/100 мл.
1.1. Мілдронат®. Ін'єкційний набір 500 мг (0,5 мг/100 мл) №10/0,5 мг/100 мл.

* Запрещено для недіагностованої застосуванням Мілдронату.

1.1. Мілдронат®. Розчин для ін'єкції – 0,5/100 мл (0,5 мг/100 мл).
1.1. Мілдронат®. Багаторазовий ін'єкційний набір 250 мг (0,5 мг/100 мл) №10/0,5 мг/100 мл.
1.1. Мілдронат®. Ін'єкційний набір 500 мг (0,5 мг/100 мл) №10/0,5 мг/100 мл.

Зареєстрований проприєтарний знак за захищеною авторським правом, підприємством, який використовує цей знак.

Перед застосуванням індивідуальної терапії із застосуванням засіб "Мілдронат" рекомендується звернутися до доктора.

Grindex
Здоров'я. Традиції. Якість

Представництво в Україні: АО "Гріндейкс"
Україна, 03040, м. Київ,
вул. Красногвардійська, 71, кім. 3
Телефон: +38 (044) 496-42-34;
Факс: +38 (044) 496-42-36;
E-mail: grindex@ukr.net

Виклик професійної
підтримки на
mMildronat.ru

ПОСТРЕЛІЗ



За підтримки фармацевтичної групи ACINO відбулася науково-практична школа-курс ЕЕГ та епілепсія «Практичні аспекти запису, читання та інтерпретації ЕЕГ у дорослих і дітей»



16-17 березня в м. Києві відбулася науково-практична школа-курс ЕЕГ та епілепсія «Практичні аспекти запису, читання та інтерпретації ЕЕГ у дорослих і дітей» під егідою Європейської комісії Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE-CEA), де генеральним спонсором виступив український виробник лікарських засобів «Фарма Старт», компанія швейцарської фармацевтичної групи ACINO.

У роботі заходу взяли участь понад 100 провідних нейрофізіологів, неврологів, психіатрів з усіх регіонів України, а також фахівці з близького зарубіжжя.

Організаторами цього міжнародного курсу стали ILAE-CEA, Українська протиепілептична ліга (УПЕЛ), ГО «Харківське відділення Української протиепілептичної ліги», БО «Благодійний фонд розвитку інновацій медицини «PIMON».

Школу проводив учений і практик із півстолітнім досвідом із Нідерландів Вальтер ван Емде Баас (Walter van Emde Boas, PhD, VD), який є почесним членом численних національних і міжнародних наукових товариств, офіцером ILAE-CEA, у минулому керівник голландської програми для епілептологів-нейрохірургів. Сьогодні Вальтер Баас очолює цільову групу з дистанційного навчання.

У рамках курсу відбулося обговорення програми з опису ЕЕГ-обстежень в епілептології з практичним розглядом клінічних випадків, були опрацьовані практичні питання записів, читання, інтерпретації інтеріктального та іктального ЕЕГ-дослідження, відео-ЕЕГ, сеютики ЕЕГ при епілепсії у дорослих і дітей. Найбільшу увагу слухачів курсу привернули лекції та клінічні випадки, представліні професором Вальтером ван Емде Баасом.

Так, у рамках науково-практичних шкіл і курсів у вчених і практичних лікарів з'являється можливість обговорити актуальні питання, які виникають у рутинній практиці.

Отже, цей курс ЕЕГ і епілепсії став черговим кроком у зміцненні міжнародної співпраці в галузі епілептології. Він продемонстрував українським неврологам сучасний рівень розвитку діагностики в епілептології в Україні та Європі й окреслив нові цілі, до яких слід прагнути.

Відеозапис теоретичної частини цього курсу буде розміщено у відкритому доступі на веб-сайті www.rimon.in.ua.



Контакти для отримання додаткової інформації:

Служба зв'язків із громадськістю ТОВ «Фарма Старт», Acino Group
Тел.: +380 (44) 281 23 33
E-mail: pr_ua@acino.swiss

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчар**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- I.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроenterології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Засновник – Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

- ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко Свідоцтво КВ № 14866-3837Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова Передплатний індекс 37633
- ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Наталя Очеретяна За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Переprук
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Дмитро Молчанов матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР Анастасія Божко Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР Інна Мартиненко
- ДИЗАЙНЕРИ Юлія Кубай Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Миррослава Кухаршина є спеціалізованим виданням
- НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Ірина Гарнатко для медичних установ та лікарів.
- ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Наталія Дехтяр вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
- МЕНЕДЖЕРИ Наталія Семенова E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
- АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Олья Башкірова Контактні телефони:
Інна Головко Редакція 521-86-98, 521-86-97
Зоя Маймаксул Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
Миррослава Табачук Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
- НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Ганна Дробот Газета віддрукована в ТОВ «Юнівест-Прінт»,
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Леся Іванченко м. Київ-54, вул. Дмитровська, 44-6.
- Іваніл Крайчев Підписано до друку 31.03.2017 р.
- Сергій Бадеха Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Німедар

БІЛЬ? Буває інакше!

- 😊 Німесулід в саше від Дарниці
- 😊 Знеболює
- 😊 Допомагає подолати запалення та жар



ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Склад: діюча речовина: nimesulide; 1 однодозовий пакет по 2 г містить німесуліду 100 мг; допоміжні речовини: поліетиленгліколю цетостеариловий ефір, мальтодекстрин, кислота лимонна безводна, ароматизатор апельсиновий, цукор кристалічний. **Лікарська форма.** Гранули для оральної сусpenзї. Основні фізико-хімічні властивості: гранули від світло-жовтого до жовтого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А X17. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Препарат Німедар – нестероїдний протизапальний засіб групи метансульфонанілідів, який виявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія препарату Німедар зумовлена тим, що він взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти і знижує біосинтез простагландинів шляхом інгібіції циклооксигенази. Фармакокінетика. В організмі людини Німедар добре всмоктується при пероральному прийомі, досягаючи максимальної концентрації у плазмі через 2-3 години. До 97,5% німесуліду зв'язується з білками плазми. Німесулід активно метаболізується у печінці за участю CYP2C9, ізоферменту цитохрому Р450. Основним метаболітом є парагідроксипрохідна, яка також має фармакологічну активність.Період напіввиведення – від 3,2 до 6 годин. Німесулід виводиться із організму з сечею – близько 50 % від прийнятої дози. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді. Лише 1-3 % виводиться із організму у незміненому стані. Фармакокінетичний профіль у пацієнтів літнього віку не змінюється. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування гострого болю, первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки як препарат другої лінії. Рішення про призначення німесуліду потрібно приймати на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Протипоказання.** Гіперчувствливість до німесуліду або до будь-якого компонента препарату. Гіперергічні реакції у анамнезі (бронхоспазм, риніт, крапив'янка) у зв'язку із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід в анамнезі. Супутнє застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичною. Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані із попереднім застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Виразка шлунка або дванадцятипалої кишki у фазі загострення, наявність в анамнезі виразки, перфорації або кровотечі у травному тракті. Наявність в анамнезі цереброваскулярних кровотеч або інших крововиливів, а також захворювань, що супроводжуються кровоточивістю. Тяжкі порушення згортання крові. Тяжка серцева недостатність. Тяжкі порушення функції нирок. Порушення функції печінки. Підвищена температура тіла у хворого та/або грипоподібні симптоми. Алкоголізм та наркотична залежність. Дитячий вік до 12 років. Третій триместр вагітності та період годування груддю. **Способ застосування та дози.** Для того, щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується вживати після прийому їжі. Максимальна тривалість курсу лікування препаратом Німедар – 15 діб. Дорослі: 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їжі. Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна. Діти віком від 12 років. Корекція дози не потрібна. Пацієнти з порушенням функції нирок. Для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/год) є протипоказанням до застосування Німедару. Вміст пакета висипають у склянку, розчиняють водою і приймають перорально. Діти. Препарат Німедар дітям віком до 12 років протипоказаний. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 2 г гранул в однодозовому пакеті; по 9 або по 15, або по 30 пакетів у коробці. Категорія відпуску. За рецептром. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/15433/01/01 від 01.09.2016 р.

Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Інформація виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Деменція після інсульту: клінічні кореляції та можливості профілактики

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології»
(10-12 березня 2016 року, м. Яремче, Буковель)

Мозковий інсульт і його наслідки домінують у структурі смертності населення та причин інвалідності. Когнітивні порушення, які розвиваються у різні терміни після перенесеної судинної катастрофи, істотно обмежують активність пацієнтів, перешкоджають залученню їх до програм реабілітації, зумовлюють низьку прихильність до лікування та спустошливі соціально-економічні наслідки.

Завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Шкробот у своїй доповіді узагальнила сучасний стан проблеми постінсультної деменції й окреслила перспективні профілактичні напрями.



Епідеміологічні дані щодо поширеності постінсультної деменції різняться залежно від місяця проведення досліджень і діагностичних критеріїв, які в них застосовували. Пощиреність деменції через рік після інсульту оцінюють від 7% у популяційних дослідженнях серед пацієнтів із першим у житті інсультом до 41% у групах госпіталізованих пацієнтів із повторними мозковими подіями (M. Brainin et al., 2015). Найвищий ризик розвитку деменції спостерігається протягом перших місяців після інсульту, що, імовірно, зумовлено внеском раніше нерозпізнаних та недіагностованих когнітивних порушень. Після першого року частота нових випадків деменції лінійно зростає щороку на 3%, за даними госпітальних досліджень, і на 1,7%, за даними популяційних досліджень. Дослідження з найдовшим терміном спостереження показало, що протягом 25 років після перенесеного інсульту деменція розвивалася майже в половині пацієнтів (E. Kokmen et al., 1996).

Щодо помірних когнітивних розладів, виразність яких не досягає ступеня деменції, то згідно з даними різних авторів залежно від застосуваних методик нейропсихологічного тестування та підтипу інсульту їх частота становить від 17 до 92% у перші 3 місяці після гострого порушення мозкового кровообігу (M. Brainin et al., 2015).

Загалом вивчені кореляції інсульту та деменції можна представити трьома співвідношеннями (S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell, 2009):

— в 1 пацієнта з 10 деменція була до інсульту;

— в 1 пацієнта з 10 деменція розвивається після першого інсульту;

— в 1 пацієнта з 3 деменція розвивається після повторного інсульту.

Наразі тривають дискусії про походження постінсультного когнітивного дефіциту та взаємозв'язок судинної деменції з первинними нейролегенеративними її формами. Інсульт не лише спричиняє клінічно значущий неврологічний дефіцит, а й впливає на функціонування мозку в цілому, включно з когнітивною та поведінковою сферами. При цьому когнітивні розлади, які виникають у пацієнтів, є сукупним наслідком і гострого судинного ураження, і супутніх вікових, первинно дегенеративних та соматичних порушень. Доведено зв'язок частоти розвитку когнітивних порушень з артеріальною гіпертензією та гіпотензією, серцевою недостатністю, особливо тією, що супроводжується гіпотензією (системічний артеріальний

тиск <110 мм рт. ст.) і гіpopерфузією мозку, а також із цукровим діабетом, фібріляцією передсердь, курінням, надлишком або дефіцитом маси тіла. Важливу роль відіграють психічний та фізичний стан хворого до розвитку інсульту, лікування, яке проводили за різними показаннями, а також соціально-економічний статус пацієнта, його інтелектуальний рівень, сімейний анамнез.

З другого боку, когнітивні порушення часто діагностують ще до розвитку інсульту. Досі нез'ясованим залишається питання, чи інсульт безпосередньо впливає на розвиток когнітивних порушень, чи виступає тригером процесів, які вже певний час тривають (M. Brainin et al., 2015). Поєднання нейролегенеративних змін і судинних патологічних процесів спостерігають у 20% пацієнтів із деменцією («змішана деменція»), що особливо актуально після перенесеного інсульту (M. Koistinaho et al., 2005). Цереброваскулярні захворювання та первинні нейролегенеративні процеси мають спільні передумови: носіння гена apo-E4, гіпертонічна хвороба, атеросклероз судин головного мозку, аритмії, високий рівень холестерину, нераціональне харчування, куріння, гіподинамія. Наразі найпоширенішою є гіпотеза про те, що судинні та нейролегенеративні процеси взаємно потенціюють один одного. Судинні фактори ризику спричиняють зміни функціонального стану церебральних судин, знижують кровоток, зокрема в білій речовині, створюючи передумови для порушення нейротрофічних процесів. В умовах цереброваскулярних процесів порушується гематоенцефалічний бар'єр. Є дані про те, що патологічний бета-амілоїд (субстрат хвороби Альцгеймера) може безпосередньо пошкоджувати кровоносні судини та погіршувати мозковий кровоток. Судинні процеси, у свою чергу, можуть сприяти ущільненню бета-амілоїду та прогресуванню нейролегенерації (D.A. Bennett et al., 2005; T. Del Ser et al., 2005; M.J. Lee et al., 2014).

Встановлено, що субклінічні цереброваскулярні захворювання у вигляді «німих» інфарктів, ураження білої речовини чи мікрокрововиливів, які супроводжуються когнітивними порушеннями, можуть бути предикторами інсульту. За даними метааналізу, кожне стандартне відхилення у результатах нейропсихологічного тестування супроводжується підвищением ризику розвитку інсульту на 15% (S. Rostamian et al., 2014). Більше того, особи з вираженими

когнітивними порушеннями мають значно вищий ризик розвитку інсульту.

Зниження когнітивних функцій після інсульту не є неминучим. Імовірно, вік пацієнта на момент судинної катастрофи є визначальним фактором. Так, за даними госпітальних досліджень, порушені когнітивні функції певною мірою відновлюються протягом 12-18 місяців у 30% хворих старше 60 років і лише у 10% хворих старше 70 років (C. Ballard et al., 2003).

Наразі не запропоновано надійних критеріїв, які давали б можливість передбачати еволюцію помірних когнітивних розладів у деменцію чи ймовірність успішного відновлення. Проте сучасні стратегії вторинної профілактики судинних подій та нейропротекції вже сьогодні дають змогу підвищити шанси пацієнтів на відновлення порушених функцій і не допустити поглиблення когнітивного дефіциту до рівня деменції.

Згідно з керівництвом Європейської агенції лікарських засобів (EMA) з розробки фармакологічних препаратів для лікування хвороби Альцгеймера та інших видів деменції (2008) визначені три основні напрями у лікуванні й профілактиці когнітивних порушень: симптоматичне покращення, модифікація перебігу захворювання (сповільнення чи запобігання прогресуванню деменції), а також первинна профілактика шляхом впливу на патогенетичні механізми на стадії до появи симптомів.

Обов'язковим компонентом має бути адекватна корекція судинних факторів ризику — артеріальної гіпертензії (гіпотензивні препарати), дисліпідемії (дієта, статини, нікотинова кислота), гіпергомоцістінемії (вітаміни B₆, B₁₂, фолієва кислота).

Корекція артеріального тиску в постінсультний період є важливою складовою стратегії вторинної профілактики судинних катастроф і запобігання прогресуванню когнітивного дефіциту. Так, у дослідженні PROGRESS антигіпертензивна терапія інгібітором ангіотензин-перетворювального ферменту (периндоприлом) та діуретиком (індапамідом) зменшувала частоту повторних інсультів на 43%, що супроводжувалося меншою частотою розвитку когнітивних порушень. Терапія статинами також має доведені властивості запобігання первинним і повторним інсультам. Okрім зниження вмісту атерогенних фракцій холестерину, статини спроявляють додаткові ефекти —

антагоністичний, протизапальний, покращують функціонування ендотелію, що може знаходити точки прикладання в багатофакторному патогенезі деменції.

Для покращення когнітивних функцій застосовують широкий спектр фармакологічних засобів, які можна поділити на чотири основні групи:

- 1) препарати, які впливають на певні нейротрансмітерні системи;
- 2) препарати з нейротрофічною дією;
- 3) препарати з нейрометаболічною дією;
- 4) препарати з вазоактивною дією.

Особливе місце посідають препарати біологічного походження з мультимодальною дією. Серед них найвідомішим в Україні є Актовегін, який являє собою депротеїнізований гемодериват із численними нейрометаболічними, трофічними та нейропротективними властивостями. У низці досліджень було показано, що терапія Актовегіном зменшує неврологічний дефіцит і покращує функціональне відновлення у терміні 10-30 днів після ішемічного інсульту за індексом Бартел (Н.А. Шамалов і співавт., 2010), а також істотно покращує когнітивні функції та загальний стан пацієнтів зі змішаною деменцією у короткострокові терміни (S. Kanowski et al., 1995).

Позитивний досвід застосування Актовегіну при когнітивних порушеннях став передумовою для проведення міжнародного багатоцентрового дослідження ARTEMIDA. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах із подвійним засліпленням проводили з метою оцінювання ефективності лікування пацієнтів із постінсультними когнітивними порушеннями препаратом Актовегін, спершу внутрішньовенно (2000 мг на добу, до 20 інфузій), а потім перорально (1200 мг на добу) тривалістю 6 місяців із подальшим спостереженням ще 6 місяців. У дослідження включали чоловіків та жінок віком 60 років і старше, які перенесли ішемічний інсульт, підтверджений даними комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії головного мозку (з оцінкою тяжкості за шкалою NIHSS від 3 до 18 балів), і мали когнітивні порушення (<25 балів за результатами скринінгового Монреальського тесту — MoCA). Виключали пацієнтів, які мали деменцію, депресію чи психотичні епізоди в анамнезі.

Загалом було рандомізовано 503 пацієнти: 255 — у групу плацебо та 248 — у групу Актовегіну. В результаті цього дослідження, дизайн якого відповідає всім сучасним вимогам доказової медицини, було доведено ефективність препарату Актовегін при постінсультних когнітивних порушеннях, засновуючись на досягненні статистично достовірної відмінності за первинною кінцеюючою точкою: Актовегін через 6 місяців терапії ефективно покращував когнітивні функції за шкалою ADAS-Cog+. Достовірні відмінності між групами плацебо та Актовегіну не тільки збереглися, а й посилилися до кінця періода спостереження (рис.).

Отже, результати дослідження ARTEMIDA доводять, що Актовегін не просто забезпечує покращення порушених когнітивних функцій, а й модифікує перебіг постінсультних процесів у головному мозку, запобігаючи прогресуванню порушень когнітивних функцій у довгостроковій перспективі.

Підготував Дмитро Молчанов
UA/AVG/0217/0007

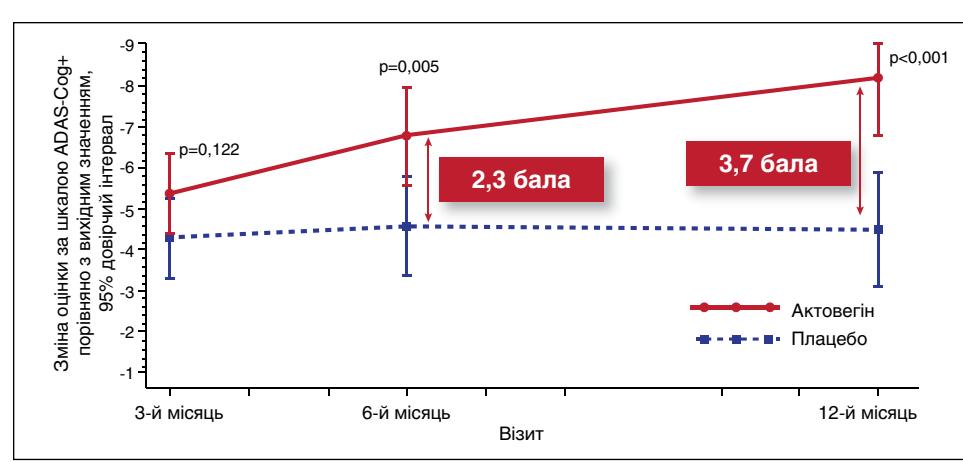


Рис. Динаміка середніх оцінок за шкалою ADAS-Cog+ у групах Актовегіну й плацебо протягом 12 місяців спостереження

T.C. Мищенко, д. мед. н., професор, ГУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України», г. Харків

Когнітивні нарушення: актуальність, причини, діагностика, лечение, профілактика

В настійче время когнітивні нарушення (КН) относяться к одній из важніших медико-соціальних проблем в современій клініческій медицині. Наїболіє тяжелою формою КН являється деменція. В последние десятиліття интерес к деменції существенно возрос, что обусловлено значительным ростом числа больных с данной патологією и существенным соціально-економіческим бременем, которое связывает пациентов, их семью, общество и государство в целом. Ежегодно у 7,7 млн людей впервые диагностируют деменцию, а на сегодняшний день в мире насчитывается 35,6 млн пациентов с этим заболеванием.

По данным популяціонних исследований, проведенных в странах Европы, деменцией страдают приблизительно 5% населения в возрасте до 65 лет и 25% населения после 85 лет. Согласно данным официальной статистики Министерства здравоохранения в Украине зарегистрировано более 20 тыс. пациентов с различными формами деменции. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируют, что количество больных с деменцией к 2050 году утроится и составит 115,4 млн человек, 70% из них будут жителями развивающихся стран. Деменция ложится тяжелым экономическим бременем на общество. Только в США ежегодно на лечение и реабилитацию больных с деменцией расходуется 604 млрд долларов, что составляет 1% валового внутреннего продукта. Стоимость лечения одного больного в этой стране колеблется от 18,5 до 27 тыс. долларов США в год. О важности этой проблемы свидетельствует тот факт, что в январе 2011 года Европейским парламентом была утверждена Европейская инициатива по борьбе с деменцией. На исследования по деменции Европейский Союз выделил 159 млн евро. В США вступил в силу «Закон о создании Национального проекта по борьбе с болезнью Альцгеймера». Национальный институт здравоохранения США выделил на проведение исследований по деменции 480 млн долларов.

Актуальність проблеми КН, особенно деменции, неуклонно возрастает в связи с демографическими тенденциями, которые произошли за последние десятилетия, а именно: увеличение средней продолжительности жизни и возрастание в популяции доли лиц в возрасте старше 65 лет. В настоящее время в мире 15% населения составляют лица пожилого и старческого возраста, а каждый 10-й житель планеты – старше 60 лет. Украина также относится к «стареющим» странам – 27,9% населения нашей страны составляют лица пенсионного возраста. Ожидается, что в ближайшее время численность старших возрастных групп в мире еще больше возрастет.

Определение понятия «когнітивні функції»

Под когнітивними функціями (КФ) принято понимать наиболее сложные функції головного мозга, с помощью

которых осуществляется процесс рационального познания мира и взаимодействия с ним. К данным функціям относятся:

- восприятие (гнозис) – способность распознавать информацию, поступающую от органов чувств;
- память – способность запечатлевать, сохранять и в нужный момент воспроизвести усвоенную информацию;
- праксис – способность планировать и осуществлять сложные двигательные акты;
- речь – способность понимать и выражать мысли с помощью слов;
- мышление (интеллект) – способность анализировать информацию, выявлять сходства и различия, выносить суждения и умозаключения;
- внимание – способность поддерживать оптимальный для умственной деятельности уровень психической активности.

КН могут иметь различную степень выраженности: легкие КН, умеренные и тяжелые (деменция).

При легкой степени КН наблюдается минимальный когнітивний дефіцит: человек полностью ориентирован, хорошо выполняет психодіагностическіе тесты, определяющие состояние оперативной памяти, контролирует свое поведение и эмоции, легко выполняет дву-, трехсложные инструкции, но вместе с тем у него отмечается определенное снижение концентрации внимания, умственной работоспособности, запоминания нового материала.

При умеренной степени КН большей периодически путается во времени и пространстве. У таких пациентов отмечается умеренное снижение оперативной памяти. При выполнении двусложных инструкций больные допускают ошибки.

Выраженная степень КН – это деменция, при которой отмечаются разной степени нарушения памяти и интеллекта в сочетании с разной степенью социальной дезадаптации. Согласно МКБ-10 деменция представляет собой приобретенные нарушения памяти и других КФ, которые оказывают клинически значимое влияние на поведение и повседневную активность пациентов. Для постановки диагноза деменции необходимо наличие органического поражения головного мозга, которое лежит в основе нарушений, ухудшение когнітивных способностей по сравнению

с более высоким уровнем в прошлом. Таким образом, деменция – это синдром хронического органического поражения головного мозга, характеризующийся прогрессирующим нарушением множественных функций коры, в частности памяти, способности к обучению, речи, осмысления, навыков, обеспечивающих независимость в повседневной жизни. Деменция может быть легкой, средней и тяжелой степени выраженности.

Причины КН

Пожилой возраст является основной причиной развития нарушений КФ. Проведение масштабных эпидемиологических исследований показало, что почти 3/4 людей пожилого возраста жалуются на снижение памяти, внимания

и других высших психических функций, которые обозначают понятием «когнітивные функции». Распространенность КН увеличивается с возрастом, что обусловлено изменениями в мозге, закономерно развивающимися по мере его старения. Так, за каждый год после 50 лет уменьшается число нейронов, их дендритов, синапсов, рецепторов, а также происходит утрата глиальных элементов. Вследствие этого происходит уменьшение объема мозга (в первую очередь лобной, височной доли, глубинных отделов), снижение уровня метаболизма и перфузии мозга. С возрастом в мозге уменьшается содержание основных нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, ацетилхолина), выполняющих важную роль в сохранении КФ.

Продолжение на стр. 16.

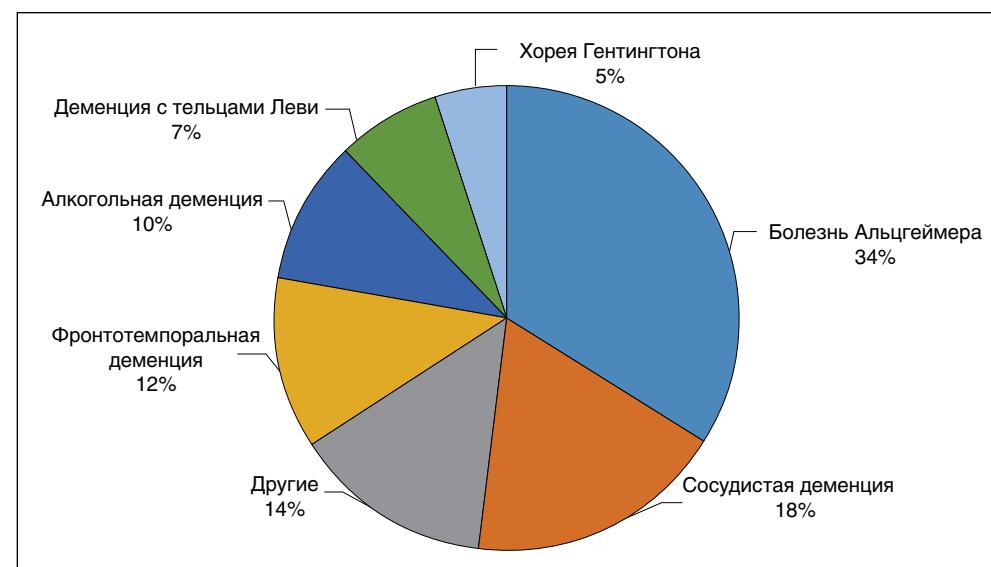


Рис. 1. Распространенность различных видов деменций у лиц в возрасте до 65 лет (R.J. Hervey и соавт., 2003)

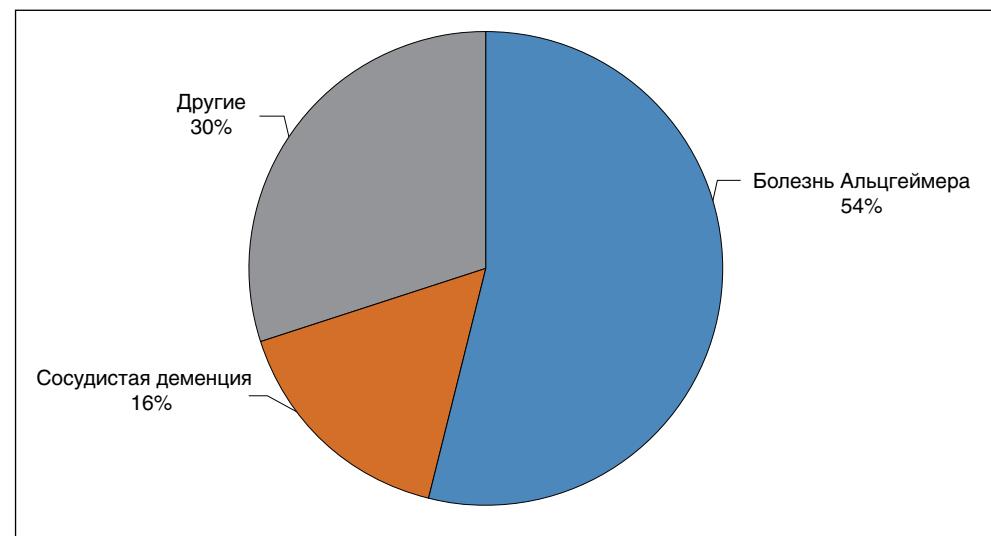


Рис. 2. Распространенность различных видов деменций у лиц после 65 лет (C.P. Ferri, M. Prince, 2005)



Т.С. Мищенко

Когнітивні нарушення: актуальність, причини, діагностика, лечение, профілактика

Продовження. Начало на стр. 15.

Таким образом, нормальное старение сопровождается когнитивным снижением. Возрастные изменения КФ характеризуются уменьшением быстроты реакции (брадифреция), трудностью длительно концентрировать внимание (быстрая утомляемость), снижением оперативной памяти (трудности при обучении), сложностью менять программу действий (интеллектуальная «риgidность»), нарушением как минимум в одном из доменов (память, внимание, мышление, речь, зрительно-пространственные функции).

Однако если КН в пожилом возрасте прогрессивно быстро ухудшаются и достигают степени умеренного или выраженного снижения, то необходимо искать другую причину, а именно: наличие неврологической или соматической патологии, которая может вызывать КН, или выраженных психиатрических расстройств в виде депрессий, тревоги, делирия.

Наиболее частыми неврологическими заболеваниями, сопровождающимися КН, являются сосудистые заболевания головного мозга (мозговой инсульт – МИ, хроническая ишемия мозга), рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, болезнь Коонвалова-Вильсона, мультисистемная дегенерация, эпилепсия, черепно-мозговая травма.

Часто причиной КН может быть соматическая патология (эндокринная патология, хроническая почечная или печечночная недостаточность). Длительные болевые синдромы, тревожные, депрессивные расстройства могут сопровождаться нарушением КФ.

Стресс от госпитализации, особенно при патологических установках, дезадаптация при низких адаптивных возможностях, переутомление, некомфортная среда в стационаре также могут приводить к развитию КН.

Некоторые лекарственные препараты, такие как седативные и снотворные средства (бензодиазепиновые производные, барбитураты), аналгетики, психотропные, кардиальные (сердечные гликозиды, гипотензивные средства – бета-адреноблокаторы), противоопухолевые препараты, антиконвульсанты, холинолитики, противопаркинсонические препараты, кортикостероиды, могут приводить к нарушению КФ вплоть до деменции.

В части случаев КН выступают в качестве самостоятельной проблемы, однако часто они входят в структуру других заболеваний.

Снижение КФ может быть временным (обратимым) или устойчивым (хроническим). Установлено, что около 5% КН являются полностью обратимыми. К обратимым КН относятся нарушения, возникающие на фоне дисметаболических процессов (гипотиреоз, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, печеночная, почечная недостаточность, хроническая гипоксия, злоупотребление алкоголем, психоактивными препаратами и др.), при нормотензивной гидроцефалии, тревожно-депрессивных расстройствах.

Отдельно необходимо выделить причины развития деменций. Наиболее частыми причинами деменции является болезнь Альцгеймера (БА), которая в структуре всех деменций составляет 34% у лиц в возрасте до 65 лет и 54% – после 65 лет. На рисунках 1, 2 представлена распространность различных видов деменций в возрастных группах до и после 65 лет.

Второе место занимает сосудистая деменция (СД). Удельный вес СД в структуре всех деменций у лиц в возрасте до 65 лет составляет 18%, после 65 лет – 16%. По данным проведенных эпидемиологических исследований, заболеваемость СД колеблется от 6 до 12 случаев на 1000 населения старше 70 лет. Наибольший вклад в заболеваемость СД

вносит перенесенный МИ. При этом все подтипы МИ (ишемический, внутримозговые, подоболочечные геморрагии) приводят к развитию СД. Перенесенный инсульт увеличивает риск развития деменции в 4-12 раз. СД может возникать вследствие поражения как крупных сосудов головы и шеи, так и мелких интракраниальных артерий. Вследствие поражения крупного сосуда СД чаще всего возникает у больных с большими размерами очага инсульта, а также при поражении в доминантном полушарии. Большое значение имеет локализация МИ. Так, при очагах, расположенных в таламусе, в нижней средней части височной доли, в ангулярной извилине, риск развития СД существенно повышается.

СД часто развивается и после лакунарных инфарктов мозга («немых» и симптомных), возникающих вследствие патологии малых сосудов мозга. Так, риск развития деменции после лакунарного инсульта (ЛИ) через год составляет 5%, а через три года – 11-23%. При этом большое значение имеет локализация ЛИ. После ЛИ в базальных ганглиях, лобной доле, таламусе, а также тех, которые сопровождаются поражением белого вещества головного мозга, СД развивается чаще.

Помимо МИ, к развитию СД могут приводить хроническая ишемия мозга, неспецифические васкулопатии, синдром CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией).

Однако случаи «чистой» СД и «чистой» БА встречаются нечасто. В настоящее время в патогенезе развития деменции весомую роль занимает смешанный генез заболевания. В последние годы были проведены многочисленные исследования, которые установили взаимосвязь СД и БА. Нейровизуализационные, патоморфологические исследования, длительные наблюдения за больными показали, что инсульт может провоцировать БА или способствовать ее развитию. Вызванный инсултом ишемический каскад, включающий гипоперфузию, апоптоз, высвобождение цитокинов, воспаление и вызванную нарушением дисбаланса нейромедиаторов эксайтотоксичность, может запускать нейропатологические изменения, играющие центральную роль в развитии БА. БА сегодня признана не строго нейродегенеративным заболеванием. Установлено, что факторы сосудистого риска могут играть причинную роль в ее развитии. На сегодняшний день определены общие факторы риска и некоторые патогенетические механизмы развития цереброваскулярных заболеваний и БА.

Как видно из рисунков 1, 2, другие виды деменции встречаются реже. Так, на долю фронтотемпоральной деменции приходится 12%, болезни телец Леви – 7%. Другие виды деменции занимают от 10 до 30%.

Учитывая значительное количество заболеваний, сопровождающихся когнитивной дисфункцией, проблема КН находится не только в сфере интересов неврологов и психиатров, но и в поле деятельности врачей общей практики, поскольку именно семейный врач является ключевой фигурой в проведении лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий у таких пациентов.

Факторы риска КН

К факторам риска развития КН относятся генетические, сосудистого риска, образа жизни и др. Генетические факторы включают семейную предрасположенность (два или более членов семьи с данным заболеванием), высокий уровень аполипопротеина Е4 и др.

К факторам сосудистого риска относятся микро- и макроваскулопатия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение и избыточная масса тела,

гиперхолестеринемия, которые возникают в среднем возрасте.

К факторам образа жизни, повышающим риск развития КН, относятся гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем, особенности питания (употребление насыщенных жиров), гипергомоцистеинемия, дефицит витаминов В₆, В₁₂ и др.

Другие факторы, такие как депрессия, травматическое поражение мозга в анамнезе, профессиональные вредности (соли тяжелых металлов, воздействие низкочастотного электромагнитного излучения), инфекционные агенты (вирус простого герпеса, спирохеты и др.) также могут приводить к развитию КН.

Патогенез КН

Известно, что КФ формируются в результате интегративной деятельности разных отделов головного мозга. При этом площадь ассоциативных зон коры головного мозга многократно превышает площадь первичных двигательных и сенсорных зон. Каждый отдел головного мозга вносит свой специфический вклад в формирование КФ. Гиппокамп, мамиллярные тела, медиальные ядра таламуса и связанные с ними структуры (круг Пейпера) отвечают за поддержание надлежащего уровня внимания и запоминание новой информации. Задние отделы коры (теменные, височные и затылочные доли) обеспечивают восприятие, обработку, распознавание и сохранение информации. Роль лобных долей головного мозга заключается в выборе цели деятельности, разработке программы для достижения поставленной цели и контроле за выполнением программы (так называемые управляемые функции). При поражении этих структур развиваются КН.

Базовые механизмы развития КН многочисленны. Основную роль играет воздействие факторов сосудистого риска – макро- и микроангиопатии и, как следствие, гипоперфузии мозга. Важную роль играет также нейродегенерация, церебральная атрофия. Весомое значение отводится воспалению, эндотелиальной дисфункции. У больных с МИ, черепно-мозговой травмой и другими заболеваниями КН развиваются вследствие гибели нейронов в зоне очага, повреждения аксональных трактов, нарушения корковых связей.

Діагностика КН

Діагностика КН основується на данных клініческого, інструментального, нейровізуалізаційного і лабораторних методів дослідження.

Клініческе исследование включает подробный сбор жалоб, анамнез болезни со слов пациента или его родственников. Заподозрить КН следует в случаях, когда пациент жалуется на снижение памяти или трудности концентрации внимания. Часто о проблемах с памятью больного сообщают его родственники или сослуживцы. При этом пациент не может самостоятельно или полно изложить собственный анамнез или правильно выполнять инструкции врача. Характерным является присутствие симптома «поворачивающейся головы»: в ответ на вопрос врача пациент поворачивает голову к сопровождающему его родственнику и переадресует вопрос ему.

Для подтверждения КН проводятся психодиагностические исследования, позволяющие объективно выявить когнитивные расстройства и предположить их возможную причину.

Вопросы диагностики и лечения больных с деменцией изложены в Унифицированном клиническом протоколе первичной, вторичной, третичной и паллиативной медицинской помощи больным с деменцией, который был утвержден приказом № 736 Министерства здравоохранения Украины от 19 июля 2016 года. Протокол был разработан мультидисциплинарной группой, в состав которой вошли неврологи, психиатры, медицинские психологи, юристы и др. В протоколе изложены этапность и объем оказания помощи больным с деменцией.

Как следует из протокола, скрининг КН проводится врачами общей практики, семейными врачами. В качестве скринингового исследования нарушений КФ может быть использован простой тест Mini-Cog. Данная методика не отнимает много времени и в то же время является скрининговой.

Врач семейной практики должен одновременно исключить заболевания, которые могут вызывать КН, включая депрессию, психоз, соматическую патологию.

При обнаружении выраженных когнитивных расстройств больной должен быть направлен на второй уровень оказания специализированной медицинской помощи (к неврологу или психиатру).

Диагноз деменции устанавливается врачом-неврологом или врачом-психиатром (в зависимости от ведущей симптоматики) после всесторонней оценки на основании задокументированных нарушений памяти, других КФ и психического состояния.

Этот этап обследования пациента включает проведение расширенного нейропсихологического исследования. Для определения степени выраженности КН и установления синдромального диагноза используют краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), батарею лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB) и др. Эти инструменты дают возможность дифференцированно оценивать отдельные КФ: беглость речи, динамический праксис, концентрацию внимания, ориентацию в месте и времени и т.д. Использование этих шкал дает возможность определить степень тяжести когнитивных расстройств.

Определенную роль в постановке диагноза КН имеют результаты нейропсихологических исследований – компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Кроме того, необходимо провести анализ медикаментозной терапии, которую получает пациент, для исключения ее влияния на КФ.

В случаях раннего начала, быстрого прогрессирования, при необходимости дифференциальной диагностики, при осложнениях, коморбидности, низкой приверженности к терапии, неустойчивой социальной адаптации с социально-опасными действиями и в других сложных ситуациях необходимо направление

пациентов в учреждения здравоохранения, предоставляющее третичную медицинскую помощь. На этом уровне проводятся клинико-неврологические, клинико-психопатологические исследования, нейропсихологические (МРТ, КТ), нейрофизиологические (электроэнцефалография, когнитивные вызванные потенциалы), расширенные психоdiagностические исследования.

При проведении психоdiagностического исследования, помимо перечисленных выше шкал, используются такие шкалы, как Монреальская, клиническая рейтинговая шкала деменции, общая шкала нарушений (Global Deterioration Scale). Сосудистый генез деменции подтверждается с помощью ишемической шкалы Хачинского. Могут использоваться другие клинические рейтинговые шкалы: нейропсихиатрический опросник (NPI), поведенческий опросник (Behave-AD), шкала оценки БА.

В ряде случаев необходимо проводить исследования эмоционального статуса, позволяющие выявить депрессию или тревожные расстройства. Для диагностики депрессии как одной из вероятных причин КН используют шкалу Гамильтона и шкалу оценки депрессии при деменции (Cornell Scale Depression in Dementia), гериатрическую шкалу депрессии (GDS).

Применение комплекса психоdiagностических методик и клинических шкал в совокупности с клиническими, нейропсихологическими, лабораторными данными позволяет оценить тяжесть КН, ее клинический тип.

Лечение КН

В зависимости от причины, степени выраженности когнитивных расстройств и профиля переносимости препаратов рекомендуется назначение тех или иных лекарственных средств и немедикаментозных методов лечения.

Лекарственные препараты, использующиеся в лечении КН, делятся на несколько групп:

- средства, действующие на нейромедиаторные системы, – ингибиторы ацетилхолинэстеразы – АХЭ (донепезил, ривастигмин, галантамин); антиагонисты НМДА-рецепторов (мемантин); дофаминергические и норадренергические препараты (пирибедил, ницерголин); цитиколин;

- средства метаболического действия – пиразетам, актовегин, церебролизин, L-карнитин;

- средства с вазоактивным действием – циннаризин, винпоцетин, пентоксифиллин, экстракт гinkgo (EGb 761).

Так, при легких и умеренных КН эффективным является назначение средств метаболического действия, а также препаратов с вазоактивным действием. У больных с деменцией лечение необходимо начинать с препаратов, которые действуют на нейромедиаторные системы. Лекарственные препараты для лечения деменций назначаются психиатрами, неврологами. Роль семейного врача состоит в контроле за эффективностью

и безопасностью назначаемых лекарственных средств, наблюдении за такими больными (не реже 1 раза в 3 мес) и оказании поддержки пациентам и людям, которые ухаживают за ними.

В настоящее время в качестве основной патогенетической терапии деменций, связанных с легкой и умеренной степенью тяжести БА, используются ингибиторы АХЭ (донепезил, галантамин, ривастигмин) и антиглутаматные препараты (мемантин).

Лечение ингибиторами АХЭ необходимо осуществлять с соблюдением следующих условий:

- лечение следует продолжать только тогда, когда оно оказывает положительный эффект на когнитивные, глобальные, функциональные или поведенческие симптомы;

- пациентов, продолжающих лечение, необходимо регулярно осматривать с использованием когнитивной, глобальной, функциональной и поведенческой оценки; при оценке состояния пациента в период контрольного наблюдения нужно учитывать мнение лиц, осуществляющих уход;

- при назначении ингибитора АХЭ (донепезила, галантамина или ривастигмина) лечение следует начать с препарата с наименьшей стоимостью (включая необходимую суточную дозу и цену одной дозы). Однако в случае необходимости можно назначить альтернативный ингибитор АХЭ, учитывая профиль нежелательных явлений, ожидания относительно приверженности, сопутствующую патологию, возможность взаимодействия препаратов и профиль дозирования;

- возможный профиль нежелательных явлений включает риск развития желудочно-кишечного кровотечения, особенно у пациентов с язвенной болезнью или у тех, кто принимает противовоспалительные препараты; брадикардии или блокаду сердца у больных с или без сердечной недостаточности, обострение астмы или другие заболевания легких; обструкцию оттока мочи, риск развития припадка; пролонгации эффектов сукцинилхолина (миорелаксанта).

Для лечения КН используются и другие лекарственные препараты.

Церебролизин можно применять при непереносимости или предполагаемой неэффективности лечения в случаях легкой и умеренно тяжелой деменции после попыток лечения пациента ингибиторами АХЭ или в случаях средней тяжести деменции после лечения мемантином.

Гинкго билоба следует применять при непереносимости или предполагаемой эффективности лечения в случаях легкой и умеренно тяжелой деменции после попыток лечения пациента ингибиторами АХЭ или в случаях средней тяжести деменции после лечения мемантином.

Пациенты с деменцией, у которых развиваются некогнитивные симптомы или проблемное поведение, требуют лечения и постоянного наблюдения у психиатра.

Нефармакологические методы лечения КН включают проведение когнитивных тренингов, ароматерапию, музыкотерапию, арт-терапию, массаж, физические упражнения, психотерапию.

Комплексное воздействие с использованием психотерапии, нефармакологических методов, психообразовательных средств и тренингов психосоциальной реабилитации, фармакотерапии позволяют значительно улучшить качество жизни не только пациентов, но и людей, которые находятся рядом с ними.

Таким образом, можно определенно говорить, что сегодня в распоряжении врача имеются эффективные средства, позволяющие в большинстве случаев значительно повысить качество жизни больных с КН и облегчить жизнь их родственников, увеличить продолжительность активной жизни пациентов. Задачами ближайшего будущего являются разработка и внедрение в практику способов патогенетического лечения дегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, которые могли бы остановить прогрессирование нарушений памяти и других КФ в пожилом возрасте.

Профилактика КН

Исходя из известных факторов риска развития КН, профилактические мероприятия должны быть направлены на коррекцию данных факторов. Они включают, в частности, снижение стресса, хороший сон, физическую активность, хорошие функции легких, активный отдых, стимулирующую умственную деятельность, социальное взаимодействие. Учитывая данные о меньшей заболеваемости деменцией лиц с высоким уровнем образования и интеллектуального труда, можно широко рекомендовать уже начиная с молодого и среднего возраста интеллектуальные нагрузки и тренировку памяти. Важное значение отводится здоровому питанию (средиземноморская диета: жирная рыба, обитающая в холодных водах, зеленые листовые овощи, мультивитамины, омега-3 жирные кислоты, орехи).

Исходя из патогенетической роли артериальной гипертензии и других сосудистых факторов риска, своевременное и адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний может считаться профилактикой КН.

В прошлом были указания на то, что курение сигарет, возможно, снижает риск развития БА. Однако в последующем было показано, что «нейропротективный» эффект курения обусловлен меньшей продолжительностью жизни курильщиков. В то же время курение как сильный и независимый фактор риска развития инсульта, безусловно, повышает риск возникновения сосудистой деменции.

Важным моментом в профилактике КН является своевременное и эффективное лечение гипотиреоза, печеночной недостаточности, дефицита витамина В₁₂, депрессии.

Таким образом, КН являются актуальной проблемой современной клинической медицины. Своевременная диагностика, этиопатогенетическое лечение позволяют улучшить качество лечения больных и членов их семей. Необходимы дальнейшие исследования для определения выбора препаратов и длительности их применения при различных видах деменций.

Вплив супутньої терапії неврологічних і серцево-судинних уражень у хворих на цукровий діабет 2 типу

Цукровий діабет (ЦД) належить до патології, яка становить значну частку в структурі причин непрацездатності, інвалідності та смертності населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної діабетичної федерації (IDF), чисельність хворих на ЦД у світі серед дорослого населення віком 20-79 років у 1985 р. становила 30 млн осіб, у 1995 р. цей показник сягнув 135 млн, у 2000 р. — 150,9 млн, у 2003 р. — 194 млн, у 2010 р. — 285 млн, у 2011 р. — 366 млн, у 2012 р. — 371 млн, у 2013 р. — 382 млн, що відповідає 8,3% населення, у 2015 р. зареєстровано 415 млн хворих, тобто 1 особа з 11 захворіла на ЦД, а на 2040 р. прогнозують 642 млн хворих, що охопить 10% населення Землі. Отже, показник поширеності цього захворювання у світі з 2003 р. і донині зрос більш ніж удвічі. Слід зазначити, що ця катастрофічна статистика поповнюється переважно за рахунок ЦД 2 типу, на який хворіють понад 90% осіб від загальної кількості виявленіх.

У патогенезі ЦД 2 типу велике значення відіграє інсулінорезистентність (ІР). Мішенями її впливу є тканинні структури, які перебувають у прямій залежності від інсуліну щодо засвоєння глюкози (печінка, м'язи, жирова тканина, ендотелій). Добре відомо, що підтримання нормальної фізіологічної функції ендотелію — запорука здоров'я серцево-судинної системи. В осіб з ІР та гіперінсулінемією, що характеризує ЦД 2 типу, спостерігають переважання вазоконстрикторної властивості судин над вазодилатациєю. В основі цієї схильності лежить активування симпатоадреналової та ренін-ангіотензинової систем. Активування однієї лише ренін-ангіотензинової системи, незалежно від інших впливів, відповідальна за підвищення артеріального тиску (АТ), чутливість до вазоконстрикторної дії глукокортикоїдів, підвищений уміст кортизолу, зниження швидкості перетворення кортизолу на неактивні метабололіти.

Значну частину серед ускладнень ЦД 2 типу становить діабетична полінейропатія (складова хронічної мікроангіопатії), у патогенезі якої фіксують оксидативний стрес, глікування ліпідів, зростання рівнів факторів запалення (С-реактивний протеїн, інтерлейкін, фактор некрозу пухлини-альфа), а порушення провідності нервовими волокнами пов'язують із втратою цілісності мієлінової оболонки тощо. За умови ІР надмір інтерлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлини-альфа посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію, прискорюючи атерогенез. Існує також патогенетична залежність між ІР та розвитком ангіонозних приступів за антографічно незмінених, неуражених атеросклерозом коронарних артерій (так званий кардіальний синдром Х).

ІР є етіологічною складовою розвитку не лише ЦД 2 типу та його ускладнень, а й супутніх станів, таких як діабетична стопа, атеросклероз, артеріальна гіpertenzія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС). Окрім того, поєднуючись між собою, вони створюють умови для появи третіх патологічних станів. Наприклад, на тлі розвитку АГ та діабетичної енцефалопатії з'являється підвищена схильність до розвитку когнітивних порушень і хвороби Альцгеймера.

Окрім перелічених патогенетичних особливостей, простежують тісний зв'язок діабетичних ускладнень і коморбідних станів з ураженням вегетативної нервоїві системи (ВНС), що особливо помітно на прикладі гострих і хронічних форм ІХС, порушення мозкового кровообігу.

На початковій стадії ЦД 2 типу клінічна картина невиразна, а тому виявлення хвороби запізнюється. Як правило, на момент встановлення діагнозу діабетичної ускладнення досягають середнього ступеня тяжкості. Саме їх у вигляді яскравої неврологічної та серцево-судинної симптоматики супроводжують активним наглядом і медикаментозною терапією лікарі суміжних профілів. Препаратори, які дали б змогу позитивно впливати на неврологічний статус, кардіоваскулярну патологію з погляду впливу на ІР, гіперінсулінемію, гіперглікемію та ВНС на момент відтермінованого початку лікування ЦД 2 типу, мали б значні переваги над іншими.

Аналіз літературних джерел свідчить, що іпідакрин (міжнародна назва), який належить до групи антихолінестеразних препаратів, виявляє універсальні нейрональні можливості, особливо актуальні при ЦД 2 типу з порушеннями ВНС.

! **Іпідакрин блокує проникнення крізь мембрани іонів калію, гальмує активність ацетилхолінестерази, відповідно збільшує тривалість життя ацетилхоліну й активність М-холінорецепторів, активує пре-постсинаптичні ланцюги нейронної передачі імпульсу (Е.Ф. Лаврецька, 2002). Препарат здатний посилювати провідність нервовими волокнами й сприяти активації роботи гладком'язових волокон. Іпідакрин добре себе зарекомендував у лікуванні міастенії (Б.М. Гехт, А.Г. Сададзе, 2003).**

До додаткових ефектів препаратору належать незначна седативна й аналгетична дії, зумовлені пригніченням провідності нейронних мембран для іонів натрію (Б.М. Гехт, 2003; Д.І. Ромейко, 2009). Хоча на ринку існує значна кількість антихолінестеразних препаратів, іпідакрин, на відміну від інших, має не лише периферійний, а й центральний ефект, **виявляючи водночас менше побічних ефектів**.

За хвороби Альцгеймера головним чином уражаються великі півкулі мозку й гіпокамп. **Іпідакрин із потоком крові накопичується в цих структурах, позитивно впливаючи на судинні когнітивні порушення, і пом'якшує перебіг хвороби.** Під впливом іпідакрину спостерігали покращення пам'яті, уваги, концентрації, психічної активності, абстрактного мислення й конструктивних здібностей (В.В. Захаров, 2009). Існує достатньо доказів позитивного впливу іпідакрину на когнітивний статус під час реабілітації хворих після перенесеного ішемічного інсульту (Т.С. Мищенко, 2008).

Призначення іпідакрину хворим на діабетичну полінейропатію виявило низку позитивних ефектів. Засвідчено прискорення швидкості проведення збудження периферійними нервами, посилення нервово-м'язової провідності, відновлення рухових функцій і скоротливої здатності м'язів у хворих на діабетичну полінейропатію. Згідно з даними літературних джерел тривалий прийом іпідакрину не супроводжується серйозними побічними ефектами, добре переноситься хворими й може призначатися повторними курсами, що особливо важливо в умовах хронічного перебігу ЦД 2 типу. Саме тому низка авторів у алгоритмі лікування діабетичної полінейропатії окреслюють такі три напрями: 1) лікування болювого синдрому (антидепресанти, антиконвульсанти); 2) корекція оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції (тіоктова кислота, гемодеривати, метаболічні засоби); 3) активування реіннервації за допомогою іпідакрину (И.А. Строков, 2013).

Якщо обговорювати докладніше другий пункт із перерівами, слід розглянути коректор метаболізму мельдоній (міжнародна назва), здатний впливати на ендотеліальну функцію при ЦД 2 типу, його ускладненнях і супутніх станах (М. Dambrova, 2016). Зокрема, поєднане застосування препаратору **Мілдронат®** (запатентована назва мельдонію, виробник — АТ «Гріндекс», Латвія) з еналаприлом у хворих на АГ сприяло нормалізації ендотеліальної дисфункції, добового профілю АТ, морфофункционального стану міокарда лівого шлуночка (Ф.Е. Хлебодаров, 2009).

Препарат використовують у клінічній практиці протягом більш ніж 40 років, його ефекти є добре вивченими. **Мілдронат®** пригнічує перетворення гамма-бутиробетаїну (ГББ) на карнітин завдяки впливу на фермент ГББ-гідроксилазу. Цей процес сприяє оптимізації синтезу носіїв енергії в ішемізованих тканинах. Окрім того, під впливом мельдонію відбувається активування ендотеліальної синтази оксиду азоту (НО) та його біосинтез, що запускає



О.П. Кіхтак

каскад NO-залежних ефектів із відновленням функції ендотелію. Зниження рівня карнітину під впливом препаратору сприяє активації гліколізу, зменшенню потреби тканин у кисні, гальмуванню окислення жирних кислот (ЖК). Мельдоній активує холін- і катехоламінергічні рецептори в центральній і периферичній нервовій системах, водночас забезпечуючи селективну дію щодо певних відділів ВНС і часткове пригнічення симпатоадреналової системи (С.Г. Бурчинський, 2015). Вибірковість дії мельдонію зумовлює зменшення ризику розвитку побічних і небажаних ефектів. **Останні клінічні дослідження вказують, що до нозологічних мішеней впливу мельдонію належать: серцева недостатність, атеросклероз, нейродегенеративні захворювання, ЦД.**

Процеси окислення ЖК і глюкози перебувають у реципроній залежності: якщо пригнічується окислення ЖК, то посилюється споживання глюкози. За умови нестачі кисні, що спостерігається при ІХС, клітині стає вигіднішим використовувати окислення глюкози, бо для цього необхідно менше кисні. **Мілдронат®,** сповільнюючи транспорт ЖК (саме довголанцюгових ЖК), зменшує їх окислення, а тому потреба клітини в кисні знижується. Слід зазначити, що коротколанцюгові ЖК проходять крізь мітохондріальну мембранию без обмежень. Знижується рівень карнітину та підвищується концентрація ГББ. Сповільнене використання ЖК запускає альтернативний механізм отримання енергії — окислення глюкози, яка на 12% ефективніше використовує кисень для синтезу АТФ. **Мілдронат®** стимулює аеробний гліколіз, зменшує вміст лактату та IP, а також запобігає накопиченню проміжних продуктів обміну (ацилкарнітину й ацил-КоА) та їх шкідливому впливу (Н.Ф. Сорока, 2012). Дослідження останніх років засвідчують, що довголанцюгові ацилкарнітини беруть безпосередню участь у розвитку IP та ЦД 2 типу (M.G. Schooneman, 2013). Відомий лише один терапевтичний засіб — **Мілдронат®,** здатний знижувати вміст ацилкарнітинів, і він може призначатися разом із різними протидіабетичними засобами для впливу на IP.

M. Roustit і співавт. довели, що ендотеліальна дисфункція — це першочергова сполучна ланка між кардіоваскулярним ризиком і діабетичною полінейропатією. З огляду на дані літературних джерел обидва лікарські засоби — іпідакрин і мельдоній — здатні в той чи інший спосіб забезпечити вплив на васкулярні та неврологічні порушення, що супроводжують ЦД 2 типу у вигляді ускладнень (діабетична полінейропатія, діабетична енцефалопатія) та коморбідних станів (ІХС, АГ, атеросклероз), в основі патогенезу яких лежить пошкодження ендотелію.

Мета дослідження — оцінювання ефективності препаратору **Ипигрекс®** (запатентована назва іпідакрину, виробник — АТ «Гріндекс», Латвія) самостійно та в комбінації з препаратором **Мілдронат®** на тлі основного лікування в пацієнтів із ЦД 2 типу, що страждають на діабетичну полінейропатію, діабетичну енцефалопатію, ІХС і АГ.

Матеріали та методи

Для досягнення мети було поставлено такі завдання: проаналізувати закономірності суб'єктивних клініко-неврологічних та ендокринологічних змін у хворих на ЦД 2 типу під впливом обраних медикаментів до та після терапії; зіставити динаміку об'єктивних клініко-неврологічних та ендокринологічних змін під впливом

певного терапевтичного підходу у хворих на ЦД 2 типу з коморбідними станами; оцінити самостійний вплив препаратору **Ипигрикс®** та вплив його комбінації з препаратором **Мілдронат®** на рівень АТ і клініко-лабораторні показники; уточнити наявність побічних ефектів і ступінь прихильності до лікування монотерапією та комбінацією препаратів хворих на ЦД 2 типу із супутньою патологією.

До критеріїв виключення з дослідження належали: IХС зі стенокардією напруження IV функціонального класу, застійна серцева недостатність, тяжкі порушення ритму серця, злюкісна АГ, тяжкі порушення функції печінки й нирок, супутні ендокринні й психіатричні захворювання, гіперчутливість і/або алергічні реакції до препаратів, що аналізують.

Було залучено 135 хворих на ЦД 2 типу, які страждали на діабетичну полінейропатію, діабетичну енцефалопатію, IХС і АГ (82 жінки й 53 чоловіки), віком від 45 до 69 років. Під час проведення спостереження впродовж перших тижнів лікування відсіяли 23 особи через такі причини: порушення хворими діети та способу життя, шкідливі звички, самовільні зміни в дозуванні медикаментів, неявка на черговий огляд, помилки під час застосування препаратів. Відібраних 112 пацієнтів розподілили на дві групи. Перша група охопила 58 хворих (32 жінки й 26 чоловіків), друга — 54 хворих (33 жінки й 21 чоловік). У першій групі пацієнти на тлі базисного лікування отримували **Ипигрикс®**, у другій — комбінацію препаратів **Ипигрикс®** та **Мілдронат®**. **Ипигрикс®** призначали внутрішньом'язово в дозі 15 мг/мл, а **Мілдронат®** — перорально в дозі 500 мг 2 р/добу. Курс супутнього лікування тривав 1,5 міс.

Протидіабетичну терапію проводили відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затвердженого наказом МОЗ України № 1118 від 21 грудня 2012 р. Дозування та кратність прийому медикаментів (цикрознижувальних, антиаритмічних, гіпотензивних, антиангінальних тощо), які вживали хворі протягом періоду спостереження, не змінювалися.

До та після проведеної додаткової терапії здійснювали такі обстеження: неврологічні дослідження за допомогою шкали неврологічних розладів NDS (Neuropathy Disability Score), що включає в себе визначення порогу вібраційної чутливості на головці першої плеснової кістки, визначення температурної чутливості за допомогою тіп-термера на тильній поверхні стопи, аналіз бальової чутливості шляхом дотикання гострим і тупим предметами проксимально до великого пальця стопи, спостереження за ахілловим рефлексом, оцінювання тактильної чутливості за допомогою монофіламенту 10 г шляхом дотикання до дистальних фаланг першого, третього, п'ятого пальців стопи, до проекцій на підошві головок першої, третьої, п'ятої плеснових

кісток, до латеральної й медіальної точок склепіння, до підошвової поверхні п'ятки, до точки проекції на тильній поверхні стопи між другою та третьою плесновими кістками; дослідження суб'ективних відчуттів і переважань пацієнта за допомогою опитувальника з визначення рівня болю PainDETECT, що містить 12 цілеспрямованих запитань; дослідження прихильності пацієнтів до призначення додаткової терапії за допомогою письмового опитувальника; якісні дослідження IP за допомогою визначення рівня лактату як індикатора клітинної чутливості до інсуліну, насамперед впливу на м'язову IP; визначення рівнів холестерину ліпопroteїнів високої (ЛПВГ) та низької густини (ЛПНГ), загального холестерину, тригліцидів (ТГ), глюкози й інсуліну крові натще, НОМА-індексу IP (НОМА-IR) як інтегральних показників печінкової IP та атерогенезу; визначення рівнів мікроальбумінурії, креатиніну крові, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) як маркерів ендотеліальної IP та вказівок на функціональний стан гломерулярної функції нирок; контроль ефективності комбінованого лікування шляхом визначення рівня HbA_{1c}; визначення рівня кортизолу як маркера впливу на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь.

Вміст глюкози, HbA_{1c}, креатиніну, лактату, загального холестерину, ТГ, холестерину ЛПВГ і ЛПНГ визначали на біохімічному аналізаторі Cobas Integra 400 plus. Кількісне визначення рівня мікроальбуміну сечі проводили на біохімічному фотометр-аналізаторі BA-88. Вміст інсуліну, кортизолу визначали за допомогою імунохемілюмінесцентного методу на імунологічному аналізаторі Immulite 1000. Індекс НОМА-IR розраховували за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) × інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5. ШКФ розраховували за формuloю CRD-EPI.

Для зручності контролю динаміки лікування неврологічного ураження застосовували прийняті системи бальнової оцінки (шкали NDS, опитувальника PainDETECT, тактильної чутливості за допомогою монофіламенту).

Отож об'єктами нашого дослідження були неврологічні та васкулярні ураження при ЦД 2 типу, а предметом дослідження — вибір оптимального терапевтичного підходу з двох використаних.

Математичний аналіз результатів дослідження виконали за допомогою методів параметричної статистики з використанням програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) та Statistica 6.0 (StatSoft, США), що ґрутувалося на даних літературних джерел.

Різницю між порівнюваними вибірками оцінювали як достовірну за $p < 0,05$. Для опису отриманих результатів також використовували тенденцію до вірогідної зміни $0,05 < p < 0,1$, оскільки вважали, що такі спостереження можуть вказати шлях подальшого пошуку з більшою вибіркою та тривалішим часом спостереження.

Результатами та їх обговорення

Під впливом призначення препаратору **Ипигрикс®** спостерігали вірогідні зміни згідно з даними оцінювання тактильної чутливості стопи за допомогою монофіламенту, шкали NDS та опитувальника PainDETECT (табл. 1).

Вважають, що якщо чутливість ($10 \text{ г}/\text{см}^2$) не збережена в чотирьох із десяти локусів під час використання монофіламенту, то пацієнт належить до групи підвищеного ризику. У результаті комплексної терапії стан тактильної чутливості покращився: від $14,3 \pm 0,74$ до $10,8 \pm 0,68$ ум. од.

Застосування іпідакрину почалося в умовах неврологічної клініки, але з роками препарат добре себе зарекомендував і в ендокринології. Найчастіше іпідакрин призначають у діабетології, проте останнім часом з'явилися роботи, які засвідчують доцільність його використання і в тиреоїдології. Зокрема, з метою нейропротекції іпідакрин застосовують у комплексному лікуванні пацієнтів із гіпотиреозом і неврологічними ускладненнями, оскільки під дією препаратору встановлено зменшення виразності координаторних розладів та поліневропатичних порушень (І.І. Шоломов, 2011). Позитивна динаміка щодо останніх не випадкова. Іпідакрин виявляє безпосередній вплив у пацієнтах з ураженням периферійних рухових нервів різної етіології. Його застосування сприяє достовірному посиленню швидкості проведення імпульсу нервовими волокнами, збільшенню амплітуди й частоти м'язових коливань під час довільних скорочень, що підтверджує процеси відновлення функції периферійних нервів (І.В. Дамулин, 2008).

З цього погляду визначення втрати чутливості за шкалою NDS, що має чотири складові (вібраційна, бальова, температурна види чутливості, ахілловий рефлекс), є особливо актуальним.

! Комплексна терапія з додаванням препаратору Ипигрикс® виявила сприятливе зниження сумарної оцінки за шкалою NDS у досліджуваних пацієнтів: від $7,4 \pm 0,54$ до $5,48 \pm 0,39$ ум. од. Наші дані підтверджують думку низки вчених про те, що до алгоритму лікування діабетичних полінейропатій слід застосувати іпідакрин, який покращує нервово-м'язову холінергічну передачу, нормалізує стан мембрани периферійних нервів, стимулюючи таким чином процеси регенерації й реіннервації в структурах периферичної нервової системи.

Суб'ективний аналіз бальових відчуттів хворих згідно з опитувальником PainDETECT також продемонстрував позитивну динаміку: показники знизилися з $19,6 \pm 0,57$ до $17,3 \pm 0,44$ ум. од. Наші спостереження збігаються з даними інших дослідників, які рекомендують застосовувати цей метод для аналізу неврологічних уражень, що супроводжуються болем та іншими суб'ективними відчуттями, у тому числі у хворих на ЦД 2 типу.

Отже, результати нашого дослідження не мають розбіжностей із результатами інших учених і вказують на позитивну динаміку застосування препаратору **Ипигрикс®** у хворих із комбінованою патологією та ускладненнями ЦД 2 типу, що раніше в такому ракурсі не вивчалися.

Водночас додавання препаратору **Ипигрикс®** до основного лікування не вплинуло на такі показники вуглеводного обміну, як уміст глюкози, інсуліну, лактату, рівень HbA_{1c} та індекс НОМА-IR. Ми також не спостерігали жодних змін систолічного та діастолічного АТ упродовж періоду спостереження. Концентрація кортизолу в крові, значення ліпідограми, рівень креатиніну в крові, ШКФ та альбумінурія до та після лікування не відрізнялися.

Аналіз прихильності до лікування препаратором Ипигрикс® та його переносимості засвідчив відсутність будь-яких негативних оцінок з боку пацієнтів. Більшість із них бажали продовжувати лікування препаратором завдяки виразному покращенню неврологічної симптоматики.

! Додаткове призначення препаратору Мілдронат® у нашому дослідженні сприяло зниженню вмісту глюкози в крові натще (від $8,91 \pm 0,32$ до $7,74 \pm 0,24$ ммоль/л), індексу НОМА-IR (від $3,72 \pm 0,18$ до $3,08 \pm 0,12$ ум. од.), а рівні HbA_{1c}, інсуліну та лактату мали тенденції до зниження (табл. 2). За свідченнями низки досліджень, мельдоній підвищує чутливість до інсуліну)

Таблиця 1. Зміни лабораторних показників до та після додаткового призначення препаратору Ипигрикс® хворим на ЦД 2 типу (n=58)

Лабораторні показники	M±m, до лікування	M±m, після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	8,64±0,28	8,4±0,22
Інсулін, мМО/мл	9,1±0,18	8,9±0,12
НОМА-IR, ум. од.	3,49±0,21	3,32±0,16
HbA _{1c} , %	8,2±0,16	7,9±0,13
Загальний холестерин, ммоль/л	4,8±0,32	4,6±0,28
ТГ, ммоль/л	1,7±0,13	1,6±0,11
Холестерин ЛПВГ, ммоль/л	1,24±0,08	1,21±0,07
Холестерин ЛПНГ, ммоль/л	3,0±0,28	2,9±0,26
Лактат, ммоль/л	2,58±0,12	2,51±0,1
Кортизол, нмоль/л	339,9±16,75	306,4±15,8
Креатинін, мкмоль/л	118±4,12	110±3,98
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	62,3±2,46	67,3±2,35
Альбумінурія, мг/добу	184±3,28	178±3,12
Шкала NDS, ум. од.	7,4±0,54	5,48±0,39*
Тактильна чутливість	14,3±0,74	10,8±0,68*
PainDETECT, ум. од.	19,6±0,57	17,3±0,44*
Систолічний АТ, мм рт. ст.	153,4±1,71	150,1±1,69
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	94,2±0,58	93,1±0,51

Примітка. * Достовірні зміни між середніми значеннями до та після лікування ($p < 0,05$).

Продовження на стор. 20.

О.П. Кіхтяк, д. мед. н., професор кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького

Вплив супутньої терапії неврологічних і серцево-судинних уражень у хворих на цукровий діабет 2 типу

Продовження. Початок на стор. 18.

(F. Inoue, 1999). Існують дані, які свідчать, що супутне застосування препаратору Мілдронат® упродовж 12 тиж на хворих із субкомпенсованим і компенсованим ЦД 2 типу на тлі прийому метформіну та глібенкламіду також дало змогу знизити вміст глюкози в крові на 11,85%, а рівень HbA_{1c} — на 9,14% (М.В. Лобанова, 2008). Ці результати узгоджуються з результатами низки дослідників, що за- свідчили достовірне зменшення рівнів HbA_{1c} і ТГ після додаткового призначення препаратору Мілдронат® хворим на ЦД 2 типу після тримісячного курсу терапії (М.Е. Стациenko, 2008). Натомість наше спостереження виявило зменшення рівня не лише ТГ (із 1,84 до 1,44 ммол/л), а й загального холестерину (з 4,83 до 3,64 ммол/л). Схожі висновки отримано й у результаті лікування хворих на дисциркуляторну енцефалопатію атеросклеротичного генезу (Г.П. Хасенова, 2012). На тлі гіполіпідемічної терапії та додаткового застосування препаратору Мілдронат® констатували зниження концентрації загального холестерину на 23,36% (-1,75 ммол/л), ТГ — на 11,75% (-0,37 ммол/л). Виявлено в нашій роботі тенденція до зниження рівнів інсуліну (від 9,19±0,15 до 8,78±0,11 мМО/мл) та HbA_{1c} (від 8,02±0,16 до 7,58±0,11%), очевидно, пов’язана з коротким терміном спостереження. Попри це індекс НОМА-IR достовірно знизився.

Встановлено, що застосування мельдонію в режимі монотерапії чи в комбінації з метформіном у щурів Zucker із ожирінням сприяло зниженню вмісту лактату та запобігало метформін-індукованому лактат-ацидозу (E. Liepinsch, 2011). Автори дослідження зробили висновок, що додавання мельдонію до метформіну має значні переваги в лікуванні гіперглікемії, гіперліпідемії та IP. До певної міри ми також можемо погодитися з потенційними можливостями препаратору Мілдронат®, оскільки спостерігали тенденцію до зниження рівня лактату після його додаткового призначення (2,55±0,18 до 2,13±0,11 ммол/л).

! Уперше в нашій роботі відзначено тенденцію до зменшення рівня кортизолу на тлі додаткового призначення препаратору Мілдронат® хворим на ЦД 2 типу із супутньою серцево-судинною та неврологічною патологією (від 322,2±14,1 до 284,2±13,8 нмоль/л). Схожі дані отримано лише в одному з відомих нам досліджень у хворих на ІХС, хронічну серцеву недостатність зі збереженою систолічною функцією без ЦД 2 типу під впливом мельдонію (А.В. Курята, 2011).

У роботі М.Є. Стациenko і співавт. було виявлено, що прийом препаратору Мілдронат® упродовж 16 тиж підвищував ШКФ, знижував рівні креатиніну крові та альбумінурію у хворих на ЦД 2 типу в постінфарктному періоді. У 12-тижневому дослідженні В.І. Паньківа з додаванням мельдонію в межах комплексного лікування хворих на ЦД 2 типу спостерігали значуще покращення функціонального стану нирок, на що вказувало виразне зниження рівнів альбумінурії, креатиніну й збільшення ШКФ. За даними нашого аналізу, встановлено вірогідне зменшення екскреції альбумінів із сечею (від 187±5,86 до 163±5,48 мг/добу), креатиніну крові (від 120±5,19 до 98±4,8 мкмоль/л) та зростання ШКФ (від 62,4±3,13 до 76,2±2,97 мл/хв/1,73 м²). Вважаємо, що нефропротективний ефект мельдонію можна пояснити впливом на ендотеліальну дисфункцію — патогенетичну складову ЦД 2 типу.

Цікавий аспект впливу препаратору Мілдронат® на ендотеліальну дисфункцію продемонстровано в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні MI&CI («Мілдронат® — ефективність і безпечність при лікуванні пацієнтів із переміжною кульгавістю»). Застосування препаратору Мілдронат® упродовж 24 тиж у дозі 1 г/добу сприяло статистично достовірному зменшенню проявів переміжної кульгавості. Найчастіше на цю хворобу страждають пацієнти з ЦД 2 типу. Автори спостереження вважають,

що отримані результати позитивного впливу на ендотелій дають змогу рекомендувати Мілдронат® хворим на діабетичну ангіопатію нижніх кінцівок. Інше подвійне сліпє перехресне дослідження також виявило позитивний вплив мельдонію на функцію ендотелію завдяки стимуляції синтезу NO. Відзначено покращення ендотелій-залежної вазодилатації у хворих зі стабільною хронічною серцевою недостатністю.

Оцінювання симптомів діабетичної нейропатії за шкалою NDS дало змогу виявити виразні достовірні позитивні зміни вібраційної, температурної, болової, тактильної чутливості, а також ахіллового рефлексу. Наши дані підтверджуються низкою досліджень, у яких було з'ясовано, зокрема, що додаткове призначення препаратору Мілдронат® супроводжується відчутнішою редукцією симптомів порівняно з монотерапією альфа-ліпоєвою кислотою.

Після додаткового супутнього лікування метаболічним коректором Мілдронат® нами зафіксовано меншу виразність бальзових ознак за даними опитувальника PainDETECT і відновлення тактильної чутливості на стопі, яку визначали за допомогою монофіламенту. Відкрите рандомізоване тримісячне клінічне дослідження хворих на ЦД 2 типу, яким додатково призначили мельдоній, також виявило, що препарат сприяє збільшенню швидкості поширення імпульсу нервовими волокнами, зниженню інтенсивності болю та відчуття оніміння кінцівок, чинить позитивний вплив на мікроциркуляцію шкіри (позитивний вплив на діабетичну нейропатію й мікроангіопатію).

Мілдронат® став лауреатом всеукраїнської премії «Панація» (2011) як найкращий рецептурний препарат для лікування захворювань серцево-судинної системи. Вважають, що Мілдронат® посилює дію інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, нітрогліцерину, блокаторів кальцієвих каналів, бета-адреноблокаторів та інших гіпотензивних препаратів, потенціює дію серцевих глікозидів. Під час нашого спостереження не виявлено впливу препаратору Мілдронат® на рівень систолічного й діастолічного АТ. Імовірно, розширення часових рамок могло би підтвердити дані тривалих спостережень інших учених.

Стосовно прихильності до лікування мельдонієм вдалося виявити роботу В.В. Пономарьова і співавт., які на базі клінічної лікарні м. Мінськ (Республіка Білорусь) провели рандомізоване дослідження 60 пацієнтів із хронічною судинно-мозковою недостатністю та визнали прихильність хворих до лікування препаратором і добру його переносимість.

Отже, проведене нами клінічне дослідження виявило виняткові сприятливі ефекти додаткового лікування комбінацією препаратів іпідакрину та мельдонію у хворих на ЦД 2 типу із супутньою серцево-судинною і неврологічною симптоматикою.

Тож, ураховуючи дані доказової бази препаратору Мілдронат® і результати нашого дослідження, можна зробити такі висновки:

1. Аналіз клініко-неврологічних даних (тактильна чутливість, шкала неврологічних розладів NDS, опитувальник із визначенням рівня болю PainDETECT) вказує на виразні позитивні зрушення під впливом додаткового призначення препаратору Ипигрікс® хворим на ЦД 2 типу із супутньою серцево-судинною та неврологічною патологією.

2. Застосування препаратору Мілдронат® на тлі основної терапії ЦД 2 типу в комбінації з препаратором Ипигрікс®, окрім позитивної динаміки змін тактильної чутливості, оцінки за шкалою NDS і опитувальника PainDETECT, сприяло зниженню альбумінурії, рівня креатиніну крові та збільшенню показників ШКФ, що свідчить на користь нефропротекції та пом’якшення перебігу ендотеліальної дисфункції.

3. Супутнє застосування препаратору Мілдронат® у хворих на ЦД 2 типу супроводжувалося зниженням рівнів загального холестерину та ТГ, що забезпечило часткове відновлення ліпідного профілю й антиатерогенний ефект відповідно.

4. Призначення препаратору Мілдронат® хворим на ЦД 2 типу з проявами мікро- та макроангіопатії характеризувалося зниженням концентрації глюкози та індексу НОМА-IR, що підтверджує здатність препаратору впливати на вуглеводний обмін завдяки підвищенню чутливості тканин до інсуліну та покращенню утилізації глюкози. Рівні інсуліну, HbA_{1c}, кортизолу та лактату виявили тенденцію до зниження.

5. В обох групах спостерігали позитивні зрушення після проведеного лікування, однак поєднана терапія іпідакрином і мельдонієм засвідчила значні переваги.

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця 2 . Зміни лабораторних показників до та після додаткового призначення препаратору Ипигрікс® у комбінації з препаратором Мілдронат® хворим на ЦД 2 типу (n=54)

Лабораторні показники	M±m, до лікування	M±m, після лікування
Глюкоза натще, ммол/л	8,91±0,32	7,74±0,24*
Інсулін, мМО/мл	9,19±0,15	8,78±0,11*
НОМА-IR, ум. од.	3,72±0,18	3,08±0,12*
HbA _{1c} , %	8,02±0,16	7,58±0,11*
Загальний холестерин, ммол/л	4,83±0,36	3,64±0,23*
ТГ, ммол/л	1,84±0,11	1,44±0,08*
Холестерин ЛПВГ, ммол/л	1,19±0,08	1,22±0,06
Холестерин ЛПНГ, ммол/л	3,1±0,29	2,79±0,22
Лактат, ммол/л	2,55±0,18	2,13±0,11*
Кортизол, нмоль/л	322,2±14,1	284,2±13,8*
Креатинін, мкмоль/л	120±5,19	98±4,8*
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	62,4±3,13	76,2±2,97*
Альбумінурія, мг/добу	187±5,86	163±5,48*
Шкала NDS, ум. од.	7,6±0,58	5,3±0,41*
Тактильна чутливість	14,7±1,08	9,8±0,89*
PainDETECT, ум. од.	19,5±0,64	16,7±0,56*
Систолічний АТ, мм рт. ст.	155,1±3,29	149,8±2,6
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	95,0±0,81	93,8±0,6

Примітки: * достовірні зміни між середніми значеннями до та після лікування (p<0,05); # тенденція до достовірних змін між середніми значеннями до та після лікування (0,05<p<0,1).

Синдром прекращения терапии антидепрессантами: диагностика, профилактика и лечение

Симптомы отмены могут возникать после прекращения приема антидепрессантов любого класса. Наибольшее количество публикаций посвящено селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС), очевидно, в связи с тем что препараты этого класса чаще всего назначаются для терапии депрессивных расстройств. Обычно эти симптомы выражены незначительно и проходят самостоятельно через некоторое время. Однако некоторым пациентам может потребоваться возобновление фармакотерапии. В данном обзоре кратко рассмотрены основные клинические аспекты синдрома прекращения терапии антидепрессантами.

Данное состояние также называют синдромом отмены антидепрессантов, хотя это не совсем корректно. Появление симптомов после прекращения терапии не означает, что препарат вызывает зависимость. Антидепрессанты не обладают аддиктивным потенциалом и не вызывают зависимости. Это важный положительный момент, о котором следует обязательно сообщать пациентам, поскольку большинство людей перед страхом стать зависимым от лекарства прекратят принимать назначенное лечение как можно раньше.

Почему синдром прекращения приема антидепрессантов так важно распознавать?

Причин три: дискомфорт для пациента, проблема диагностики и возможные проблемы с комплаенсом. Несмотря на то что симптомы отмены редко угрожают жизни, они всегда ассоциируются с дискомфортом и некоторой степенью психосоциальной дезадаптации. Отсюда вторая проблема: испытав синдром отмены, пациент с трудом соглашается на какую-либо психофармакотерапию в будущем. И наконец, симптомы, возникающие в связи с прекращением действия антидепрессанта, могут быть приняты за обострение депрессивного расстройства, другое расстройство психики или соматическое заболевание.

Например, рассмотрим два типичных сценария. Убедившись в достижении ремиссии большого депрессивного расстройства, врач спешит обрадовать пациента, что прием антидепрессанта можно прекратить, но забывает сообщить, как это правильно сделать. Пациент воспринимает все буквально и на следующий день забывает о лекарстве. Через неделю у него появляются симптомы отмены, и он обращается со своими жалобами а) к тому же врачу-психиатру, который забывает спросить, как происходила отмена антидепрессанта, и воспринимает симптомы как рецидив депрессии; б) к другому специалисту, например неврологу, которому предпочитает не сообщать о лечении у психиатра. А невролог трактует эти неспецифические симптомы соответственно своей компетенции. Как

следствие – ненужные обследования и возможно даже лечение.

Кроме того, симптомы можно спутать с побочными эффектами вновь назначенного препарата после отмены антидепрессанта, особенно при переключении между антидепрессантами с разными механизмами действия, например, с пароксетина (СИОЗС) на бупропион (ингибитор обратного захвата дофамина и норадреналина). Это может привести к ошибочному заключению, что пациент плохо переносит новый препарат. Симптомы прекращения терапии также могут быть восприняты как неудача терапии, особенно такие как раздражительность и тревога.

Симптомы прекращения терапии антидепрессантами можно разделить на шесть категорий: сенсорные симптомы, нарушения равновесия, общие соматические, аффективные, желудочно-кишечные симптомы, а также расстройства сна (рис.).

Поначалу информация о перечисленных проявлениях накапливается из сообщений о клинических случаях. Затем эта проблема изучалась в проспективных двойных слепых клинических исследованиях, в которых пациентов специально рандомизировали к отмене терапии антидепрессантами.

В англоязычной литературе применяется мнемонический прием для запоминания спектра синдрома отмены антидепрессантов: основные симптомы зашифрованы в слове FINISH.

F – от «flu-like» – гриппоподобные симптомы;

I – инсомния;

N – от «nausea» – тошнота;

I – от «imbalance» – нарушение равновесия;

S – сенсорные симптомы;

H – от «hyperagousal» – повышенная возбудимость, что отражает аффективные нарушения.

Следует отметить, что симптомы, представленные на рисунке, в основном ассоциируются с прекращением приема препаратов класса СИОЗС и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Спектр симптомов при отмене ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) и трициклических антидепрессантов имеет свою

специфику. Так, в случае прекращения приема трициклических антидепрессантов сенсорные симптомы и нарушения равновесия, как правило, не наблюдаются. При отмене ингибиторов МАО симптомы могут быть выражены в большей степени, чем после отмены СИОЗС. Пациенты могут испытывать ухудшение депрессивной и тревожной симптоматики, острое нарушение сознания вплоть до кататонии.

Когда появляются и сколько длится симптомы отмены?

Обычно они появляются на протяжении первой недели после прекращения приема антидепрессанта; по данным исследований, в среднем на второй день. Спонтанное разрешение наступает в разные сроки – от 1 дня до 3 нед, в среднем пациенты продолжают испытывать симптомы в течение 10 дней.

От чего зависит появление синдрома отмены?

Синдром наблюдается при прекращении приема антидепрессантов всех классов. Наибольшее количество сообщений зафиксировано для пароксетина. Период полувыведения препарата из плазмы крови является тем показателем, который больше других коррелирует с риском развития синдрома отмены. Другими словами, чем меньше длится остаточное действие лекарства после приема последней дозы, тем выше вероятность появления симптомов.

Например, у флуоксетина период полувыведения равен 7 дням, поэтому для данного представителя СИОЗС зафиксирован самый низкий риск развития синдрома отмены. У пароксетина средний период полувыведения – 24 ч, отсюда и высокий риск синдрома отмены, особенно при резком прекращении приема терапевтической дозы.

Можно ли отличить синдром прекращения терапии антидепрессантом от рецидива депрессии?

К общим симptomам относятся дисфория, снижение аппетита, нарушения сна и утомляемость. Но есть и отличительные черты – симптомы, которые редко наблюдаются при депрессии, например сенсорные феномены (парестезии), а также головокружение, головная боль и тошнота. Кроме того, в случае синдрома отмены можно наблюдать быстрое (в течение 1 дня) улучшение при возобновлении приема препарата, в то время как рецидивирующая депрессия так быстро не отвечает на терапию.

Кто относится к категории риска развития синдрома отмены антидепрессантов?

Как правило, это пациенты, которые начинают чувствовать себя лучше после нескольких недель приема антидепрессанта и недостаточно информированы

о необходимости длительной поддерживающей терапии. Женщины, узнающие о своей беременности во время лечения, также могут резко прекратить прием антидепрессанта из соображений безопасности.

Как отменять антидепрессанты, чтобы свести к минимуму риск синдрома отмены?

Пациентам следует в доступной форме разъяснить особенности действия назначенного антидепрессанта, правила наращивания и постепенного снижения дозы, предупреждать о возможном ухудшении самочувствия при резком прекращении терапии. Но при этом следует избегать слов «синдром отмены», «привыкание», «зависимость», поскольку они могут быть восприняты негативно и послужить причиной раннего прекращения терапии. Рано или поздно наступает тот счастливый момент, когда становится понятно, что от антидепрессантов можно отказаться. Однако процесс отмены, как правило, занимает несколько недель, но в отдельных случаях и более длительное время, особенно если самочувствие пациента ухудшается на первых стадиях снижения дозы. При назначении флуоксетина есть возможность отменять препарат без постепенного снижения дозы, хотя она специально не изучалась в исследованиях.

По возможности также следует обсудить с родственниками пациента создание максимально благоприятных условий на время отмены антидепрессанта. Пациенты с большим депрессивным расстройством, как правило, не работают и находятся дома, поэтому не подвергаются внешним психоэмоциональным нагрузкам. Оптимально, если близкое окружение пациента старается создать позитивную атмосферу и попытается приобщить членов семьи к какой-либо активности, чтобы отвлечь от восприятия возможных симптомов отмены.

Как помочь пациентам, которые жалуются на ухудшение самочувствия после прекращения приема антидепрессантов?

Если это все же произошло, следует объяснить пациенту, что симптомы не угрожают жизни и обычно проходят в течение нескольких дней. Если пациент продолжает испытывать симптомы, и они снижают качество жизни, обычной практикой является возобновление терапевтической дозы антидепрессанта. В дальнейшем можно снова предпринять попытку отменить препарат через очень постепенное снижение дозы. Если же и это не помогает, то есть возможность перевести пациента на прием флуоксетина – СИОЗС с наименьшим риском синдрома отмены, а затем отменить его.

Література

1. Haddad P.M., Anderson I.M. (2007). Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. Advances in Psychiatric treatment, 13 (6): 447-457.
2. Warner C.H., Bobo W., Warner C., Reid S., Rachal J. (2006). Antidepressant discontinuation syndrome. American Family Physician, 74 (3): 449-456.
3. Renoir T. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. Frontiers in Pharmacology, 4.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Рис. Спектр симптомов, которые могут быть связаны с прекращением приема антидепрессантов

ЦЕЛЕБРЕКС® (ЦЕЛЕКОКСИБ)

РЕЗУЛЬТАТИ першого та масштабного клінічного дослідження PRECISION

3 оцінки серцево-судинної безпеки тривалого використання НПЗЗ* у пацієнтів з остеоартритом (ОА) та ревматоїдним артритом (РА) та супутніми серцево-судинними захворюваннями або високим ризиком їх розвитку^{1,2,3}



10 років

СПІВТОВАРИСТВА
FDA *** ТА КОМПАНІЇ
«ФАЙЗЕР»^{2,4}



>1000

ДОСЛІДНИЦЬКИХ
ЦЕНТРІВ^{2,4}



>24 000

ПАЦІЄНТІВ З ОА,
РА ТА ВИСОКИМ
КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ
РИЗИКОМ²



13 КРАЇН,

5 КОНТИНЕНТІВ²⁻⁴

* НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; ** Летальні випадки, нефатальний інфаркт міокарду; *** FDA – Департаменту з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів при міністерстві охорони здоров'я США.
Література: 1. M.C. Becker et al. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. American Heart Journal, 2009, Vol. 157, № 4. P. 606-612. 2. S. E. Nissen et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N. Engl. J. Med., 2016;375:2519-29. 3. Supplement to: Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. N. Engl. J. Med., 2016;375:2519-29. 4. Prospective Randomized Evaluation Of Celecoxib Integrated Safety Vs Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION). Available at link: HYPERLINK «https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00346216?term=precision+celecoxib&rank=1» https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00346216?term=precision+celecoxib&rank=1#locn. Accessed 09.02.2017.

ЦЕЛЕБРЕКС® (целекоксіб) капсули по 200 мг; 10 капсул у блістери, по 1, 2 або 3 блістери в упаковці.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання: Для симптоматичного лікування остеоартриту, ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту. Для лікування гострого болю у дорослих пацієнтів. Для лікування первинної дисменореї. **Протипоказання:** підвищена чутливість до целекоксібу, аспірину або інших НПЗП; при реакції алергічного типу на сульфаніламіди в анамнезі; при наявності в анамнезі бронхіальної астми, крапив'янки або інших реакцій алергічного типу після застосування аспірину чи інших НПЗП; для лікування періопераційного болю при проведенні операції аортокоронарного шунтування, пацієнтам з гострою шлунково-кишковою кровотечею. **Спосіб застосування та дози:** Для послаблення ознак і симптомів остеоартриту рекомендована доза препарату становить 200 мг на добу. Для послаблення ознак і симптомів ревматоїдного артриту рекомендована доза препарату Целебрекс® становить 200 мг на добу. У разі відсутності ефекту через 6 тижнів лікування можна підвищити додову дозу до 400 мг. У разі відсутності ефекту через 6 тижнів застосування препарату в дозі 400 мг на добу, слід розглянути можливість застосування альтернативних методів лікування. Лікування гострого болю і первинної дисменореї - Початкова рекомендована доза препарату Целебрекс® становить 400 мг. У разі необхідності у перший день можна застосувати додаткову дозу препарату, що становить 200 мг. У наступні дні рекомендована доза становить 200 мг двічі на добу. Для лікування ознак і симптомів анкілозивного спонділіту рекомендована доза препарату Целебрекс® становить 200 мг на добу. У разі відсутності ефекту через 6 тижнів застосування препарату в дозі 400 мг на добу, слід розглянути можливість застосування альтернативних методів лікування. Лікування гострого болю і первинної дисменореї - Початкова рекомендована доза препарату Целебрекс® становить 400 мг. У разі необхідності у перший день можна застосувати додаткову дозу препарату, що становить 200 мг. У наступні дні рекомендована доза становить 200 мг двічі на добу. Для лікування первинної дисменореї - починаючи з 30-го тижня. Слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують груддю. Целебрекс®, капсули по 200 мг, не показаний для застосування дітям. Під час застосування слід застосовувати лише тоді, коли потенційна користь від його застосування виправдовує потенційний ризик для плода. Не застосовувати на пізніх термінах вагітності, починаючи з 30-го тижня. Слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують груддю. Целебрекс®, капсули по 200 мг, не показаний для застосування дітям. Під час застосування слід утримуватися від керування автотранспортом або від роботи з іншими механізмами. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Слід стежити за антикоагулюючою активністю при застосуванні варфарина або інших антикоагулянтів в перші кілька днів застосування Целебрекса®. НПЗП можуть послаблювати ефект діуретиків та гіпотензивних засобів. Флуконазол підвищує концентрацію препарата в плазмі крові у 2 рази. Целекоксіб є інгібітором ізоферменту CYP2D6. Целекоксіб може значним чином взаємодіяти із лікарськими засобами, які інгібують ізофермент CYP2D6. Більш детально-див. інструкцію. **Фармакологічні властивості:** Целебрекс® - нестероїдний противізапальний препарат, механізм дії якого зумовлений пригніченням синтезу простагландинів шляхом інгібування циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). **Категорія відпуску:** за рецептром.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичною тематикою. Реєстраційне посвідчення № UA /4463/01/02 від 24.02.2016



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

WUKCEL0217022



Більше інформації Ви знайдете
на медичному порталі для професіоналів
www.pfizermed.com.ua



S.E. Nissen, N.D. Yeomans, D.H. Solomon и др.

Сердечно-сосудистая безопасность целекоксиба, напроксена и ибuproфена при лечении артритов

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) начиная с 1960-х годов стали самыми популярными лекарственными средствами в мире; только в США ежегодно регистрируется более 100 млн назначений. НПВП уменьшают выраженность боли и воспаления путем ингибиции фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который участвует в образовании воспалительных простагландинов. Однако ЦОГ также присутствует в слизистой оболочке желудка, где стимулирует образование гастропротективных простагландинов. Идентификация двух изоформ фермента — ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также открытие того факта, что противовоспалительный и анальгетический эффекты опосредованы ингибицией ЦОГ-2, а гастротоксичность связана с подавлением ЦОГ-1, привели к разработке селективных ингибиторов ЦОГ-2, которые демонстрируют эффективность при меньшем риске развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (B.J. Whittle, 2000).

Данные о неблагоприятных сердечно-сосудистых исходах, полученные в плацебо-контролируемом исследовании, послужили поводом к запрету продаж селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба в 2004 году. В другом исследовании на основании малого количества событий был сделан вывод, что кардиотоксичность целекоксиба могла быть обусловлена использованием более высоких доз, чем официально одобренные (S.D. Solomon et al., 2005). В итоге Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) разрешило продолжить продажи целекоксиба (единственного оставшегося на рынке селективного ингибитора ЦОГ-2), но с требованием провести исследование сердечно-сосудистой безопасности. В исследовании PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen) изучались сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, почечные и другие аспекты безопасности целекоксиба в сравнении с двумя неселективными НПВП.

Методы

PRECISION — рандомизированное многоцентровое двойное слепое исследование с запланированным анализом нон-инфириорности целекоксиба (для подтверждения или опровергения того, что целекоксиб не уступает препаратам сравнения по критериям безопасности). Более детально методы исследования и протокол были описаны в предыдущей публикации (M.C. Becker et al., 2009).

Спонсор исследования (Pfizer) участвовал в разработке дизайна и составлении протокола в сотрудничестве с исполнительным комитетом и при консультативной поддержке FDA.

Спонсор также помогал при сборе данных и осуществлял поддержку базы данных исследования. Спонсор разделял операционные роли с Кливлендским координационным центром по проведению клинических исследований (C5Research) и несколькими контрактными исследовательскими организациями. После завершения исследования база данных была передана в C5Research для проведения статистического анализа. Исполнительный комитет исследования подготовил статью. Спонсору разрешалось редактировать и комментировать статью, но решение о публикации и о финальном содержании статьи принималось авторами без договорных ограничений права на публикацию.

В исследование включали пациентов в возрасте от 18 лет с ревматоидным артритом (РА) или остеоартритом (OA), с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска и, по мнению врачей и самих пациентов, нуждались в ежедневном приеме НПВП для купирования артрита. Пациентов случайным образом распределяли в соотношении 1:1:1 для приема целекоксиба (100 мг 2 раза в сутки), ибuproфена (600 мг 3 раза в сутки) или напроксена (375 мг 2 раза в сутки). Во время последующих визитов у пациентов с РА врачам разрешалось повышать дозу целекоксиба до 200 мг 2 раза в сутки, дозу ибuproфена — до 800 мг 3 раза в сутки, напроксена — до 500 мг 2 раза в сутки для достижения контроля симптомов. Что касается пациентов с OA, то дозы ибuproфена или напроксена также разрешалось повышать, но доза целекоксиба для применения по данному показанию была ограничена регуляторным органом. В целях гастропротекции всем пациентам назначали эзомепразол в дозе 20–40 мг в сутки. Врачи, участвовавшие в исследовании, могли в полной мере использовать способы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний,

соответствующие местным стандартам и руководствам. Пациентам, которые принимали низкие дозы (≤ 325 мг) ацетилсалициловой кислоты (АСК), разрешалось продолжать эту терапию.

Первичная комбинированная конечная точка в анализе «время до события» включала исходы, которые соответствовали критериям Проекта исследований антитромбоцитарной терапии (Antiplatelet Trialists' Collaboration, APTC), а именно: смерть по причине сердечно-сосудистых нарушений, в том числе от геморрагических осложнений, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт (Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994; 308: 81–106). Вторичный комбинированный исход — большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая компоненты первичной конечной точки, а также коронарную реваскуляризацию или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии или транзиторной ишемической атаки. В качестве вторичных исходов также фиксировалась клинически значимые желудочно-кишечные события. Третичные исходы включали клинически значимые почечные события, железодефицитную анемию желудочно-кишечного генеза и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью или гипертензией. Интенсивность артрита по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм регистрировалась как незаявленный вторичный критерий эффективности; изменения более чем на 13,7 мм считались клинически значимыми (G.A. Hawker et al., 2011). Летальный исход от любых причин регистрировался как предварительно заданный третичный исход.

В статистическом анализе напроксен служил первичным препаратом сравнения для проверки нон-инфириорности целекоксиба. Также были запланированы анализы нон-инфириорности целекоксиба относительно ибuproфена и ибuproфена относительно напроксена. Для подтверждения нон-инфириорности требовалось показать соответствие четырем статистическим критериям: в оригинальном дизайне относительный риск (ОР) не более 1,12 с верхней границей одностороннего 97,5% доверительного интервала (ДИ) не более 1,33 в двух популяциях — подлежащих лечению (intention-to-treat, ITT) и реального лечения (on-treatment). Согласно расчету требовалось 762 события конечной точки, чтобы со статистической мощностью 90% подтвердить нон-инфириорность. При прогнозируемой частоте событий 2% в год и 40% выбывании пациентов расчетный размер выборки составил 20 тыс. пациентов. В действительности частота событий была ниже прогнозируемой, процент выбывания более высоким, а набор участников происходил медленнее, чем планировалось. Поэтому согласно рекомендации комитета мониторинга данных и безопасности и после консультации с FDA в протокол исследования были внесены изменения: статистическая мощность понижена до 80%, а верхний 97,5% ДИ для нон-инфириорности в популяции получавших лечение был изменен на 1,40.

Для расчета ОР и ДИ использовалась модель пропорциональных рисков Кокса с поправками на факторы стратификации. Односторонний $p < 0,025$ был принят как пороговый показатель статистической достоверности нон-инфириорности для первичной конечной точки без поправки на множественность сравнений. Значения Р для анализов вторичных конечных точек в популяции ITT приводятся с описательной целью. Двусторонний $p < 0,05$ был принят как порог статистической значимости без поправки на множественность сравнений.

Результаты

Популяция пациентов

Скрининг для участия в исследовании прошли 31 857 пациентов; 24 222 были рандомизированы на базе 926 центров 13 стран между 23 октября 2006 года и 30 июня 2014 года. 141 участника исключили из анализа по причине фальсификации данных, в результате для анализа были доступны данные 24 081 пациента. 8072 участника включили в группу целекоксиба (средняя доза \pm стандартное отклонение 209 ± 37 мг), 7969 больных составили группу напроксена (852 ± 103 мг), 8040 — группу ибuproфена (2045 ± 246 мг). По исходным характеристикам пациентов группы были хорошо сбалансированы (табл.). Средние периоды лечения и наблюдения составили соответственно $20,3 \pm 16,0$ и $34,1 \pm 13,4$ мес для общей популяции пациентов: $20,8 \pm 16,0$ и $34,2 \pm 13,4$ мес — в группе целекоксиба, $20,5 \pm 15,9$ и $34,2 \pm 13,3$ мес — в группе напроксена, $19,6 \pm 16,0$ и $33,8 \pm 13,6$ мес — в группе ибuproфена. В ходе 10-летнего исследования 68,8% пациентов прекратили принимать исследуемые препараты, 27,4% вышли из-под наблюдения; 2,5% пациентов умерли, 8,3% отозвали согласие на участие в исследовании в письменном виде, 7,4% заявили о нежелании продолжать участие в устной форме, еще с 7,2% была утрачена связь до дня последнего визита.

Продолжение на стр. 24.

S.E. Nissen, N.D. Yeomans, D.H. Solomon и др.

Сердечно-сосудистая безопасность целеоксиба, напроксена и ибупрофена при лечении артритов

Продолжение. Начало на стр. 23.

Первичный исход по критериям АРТС

В популяции первичная точка АРТС была зафиксирована у 188 пациентов группы целеоксиба (2,3%), у 201 — группы напроксена (2,5%) и у 218 — группы ибупрофена (2,7%). ОР наступления данного исхода в группе целеоксиба по сравнению с группой напроксена составил 0,93 (95% ДИ от 0,76 до 1,13; $p<0,001$ для нон-инфериорности). ОР в группе целеоксиба по сравнению с ибупрофеном составил 0,85 (95% ДИ от 0,70 до 1,04; $p<0,001$ для нон-инфериорности); ОР в группе ибупрофена по сравнению с напроксеном — 1,08 (95% ДИ от 0,90 до 1,31; $p=0,02$ для нон-инфериорности).

В популяции пациентов, получавших лечение, первичная точка АРТС была зафиксирована у 134 пациентов группы целеоксиба (1,7%), у 144 — группы напроксена (1,8%) и у 155 — группы ибупрофена (1,9%). ОР наступления событий в группе целеоксиба по сравнению с группой напроксена составил 0,90 (95% ДИ 0,71-1,15; $p<0,001$ для нон-инфериорности); для целеоксиба против ибупрофена — 0,81 (95% ДИ 0,65-1,02; $p<0,001$ для нон-инфериорности); для ибупрофена против напроксена — 1,12 (95% ДИ 0,89-1,40; $p=0,025$ для нон-инфериорности).

Целеоксиб при сравнении как с напроксеном, так и с ибупрофеном отвечал всем четырем запланированным критериям нон-инфериорности ($p<0,001$ для нон-инфериорности по отношению к обоим препаратам сравнения). Ибупрофен в сравнении с напроксеном уложился в критерий нон-инфериорности ($p=0,025$).

Большие сердечно-сосудистые события и смертность

ОР наступления комбинированной конечной точки больших сердечно-сосудистых событий для целеоксиба против напроксена согласно результатам анализа в популяции ITT составил 0,97 (95% ДИ 0,83-1,12; $p=0,64$); ОР для целеоксиба против ибупрофена — 0,87 (95% ДИ 0,75-1,01; $p=0,06$) (рис. 1). При попарных сравнениях по компонентам первичной конечной точки, включая летальный исход от сердечно-сосудистых причин, различия между целеоксибом и напроксеном, а также между целеоксибом и ибупрофеном не достигли статистической достоверности (рис. 2). ОР смерти от любых причин составил 0,80 для целеоксиба против напроксена (95% ДИ 0,63-1,00; $p=0,052$). Частота развития нефатальных инфарктов миокарда была выше в группе ибупрофена, чем напроксена (ОР 1,39; 95% ДИ 1,01-1,91; $p=0,04$).

Исходы со стороны ЖКТ и почек

Частота наступления комбинированной конечной точки серьезных желудочно-кишечных событий в популяции ITT была ниже в группе целеоксиба, чем в группе напроксена (ОР 0,71; 95% ДИ 0,54-0,93; $p=0,01$), и ниже в группе целеоксиба, чем в группе ибупрофена (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50-0,85; $p=0,002$). ОР желудочно-кишечных событий в группе ибупрофена против группы напроксена составил 1,08 (95% ДИ 0,85-1,39; $p=0,53$) (рис. 3). Серьезные почечные события происходили достоверно реже в группе целеоксиба по сравнению с группой ибупрофена (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44-0,85; $p=0,004$), однако различия частоты этого исхода в группе целеоксиба против группы напроксена были недостоверными (ОР 0,79; 95% ДИ 0,56-1,12; $p=0,19$).

Другие исходы

Частота госпитализаций в связи с гипертензией была достоверно ниже в группе целеоксиба, чем в группе ибупрофена (ОР 0,60; 95% ДИ 0,36-0,99; $p=0,04$), но без достоверных различий между группами целеоксиба и напроксена. Что касается влияния терапии на качество жизни и симптомы артрита, то при оценке боли по ВАШ выявлено достоверное, но незначительное преимущество напроксена в сравнении с целеоксибом или ибупрофеном. Изменение по ВАШ от исходных оценок составило в среднем $-9,3 \pm 0,26$ мм в группе целеоксиба, $-9,5 \pm 0,26$ мм в группе ибупрофена и $-10,2 \pm 0,26$ мм в группе напроксена ($p<0,001$ для сравнения напроксена с целеоксибом, $p=0,01$ для сравнения напроксена с ибупрофеном).

Обсуждение

Исследование PRECISION планировалось после запрета рофекоксиба, на фоне научных и общественных предубеждений относительно сердечно-сосудистой безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2. Предыдущие сведения об относительной безопасности селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ были ограниченными, поскольку НПВП получали одобрение на основании небольших краткосрочных исследований, в которых, как правило, изучали их способность купировать

боль, а также безопасность их применения. Обеспокоенность вызывала то, что целеоксиб, как и рофекоксиб, может оказывать неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты. Исследование PRECISION предоставило статистически достоверные доказательства того, что кардиоваскулярный риск при применении умеренных доз целеоксиба не выше, чем при назначении неселективных НПВП. В сравнении с двумя широко применяемыми неселективными НПВП — напроксеном и ибупрофеном — терапия целеоксибом ассоциировалась с численно меньшей частотой кардиоваскулярных событий, что в результате обеспечило значения p для нон-инфериорности менее чем 0,001. Результаты исследования не поддерживают широко распространенное мнение, что лечение напроксеном по сравнению с другими НПВП обеспечивает лучшие кардиоваскулярные исходы (C. Patrono, C. Baigent, 2014).

Для подтверждения того что целеоксиб не уступает препаратам сравнения (нон-инфериорности), согласно дизайну исследования требовалось показать соответствие запланированным критериям как в популяции подлежащих лечению (ITT), так и в популяции пациентов, которые в действительности получали лечение. Мы выбрали этот подход, поскольку два альтернативных вида статистического анализа обеспечивают взаимодополняющие данные о безопасности препарата. Анализ ITT — единственный, сохраняющий целостность рандомизации, но имеющий свойство «расторять»

сигналы безопасности, если пациенты демонстрируют низкую приверженность к терапии исследуемым препаратом. Анализ в популяции находящихся на лечении учитывает только те события, которые происходили в то время, когда пациенты принимали исследуемый препарат, что усиливает показатели безопасности. Мы также запланировали анализ более обширного исхода — больших сердечно-сосудистых событий — в качестве вторичной комбинированной точки, чтобы повысить статистическую мощность для обнаружения различий между тремя ветвями терапии. В группе целеоксиба было зарегистрировано меньше больших сердечно-сосудистых событий, чем в группе ибупрофена, но различия не достигли уровня достоверности в популяции ITT ($p=0,06$). Уровень летальных исходов от любых причин был ниже в группе целеоксиба, чем в группе напроксена, хотя различия были также не достоверными ($p=0,052$). Мы призываем к осторожности при интерпретации этих данных, поскольку большие сердечно-сосудистые события были вторичной конечной точкой, а общая смертность — третичной, и эти исходы анализировались без поправки на множественность компонентов конечной точки. Кроме того, конечная точка «большие сердечно-сосудистые события» включала более субъективные компоненты, чем комбинированный исход по критериям АРТС.

Хотя первичной задачей исследований было оценить кардиоваскулярные исходы, мы также запланировали анализ желудочно-кишечных и почечных осложнений, чтобы дать всеобъемлющую характеристику безопасности. Для сравнения трех препаратов мы составили двухкомпонентную конечную точку, включавшую клинически значимые желудочно-кишечные события и железнодефицитную анемию желудочно-кишечного происхождения. По данному исходу достоверно меньше событий было зафиксировано в группе целеоксиба, чем в группах сравнения. Эти результаты были ожидаемыми на основании теоретических гастроинтестинальных преимуществ селективной блокады ЦОГ-2. Различия были выявлены несмотря на то, что всем пациентам назначали ингибитор протонной помпы эзомепразол, хотя приверженность к этой терапии специально не отслеживалась. Частота развития почечных побочных эффектов и госпитализаций в связи с гипертензией также была достоверно меньшей в группе целеоксиба, чем в группе ибупрофена, хотя различия между группами целеоксиба и напроксена не достигли уровня достоверности.

Несмотря на то что пациенты, принимавшие напроксен, отмечали несколько лучшее купирование боли, чем в группах целеоксиба и ибупрофена, различия не достигали клинической значимости, которая определялась как изменение более чем на 13,7 мм по ВАШ.

Исследование PRECISION присущи некоторые ограничения. Приверженность и удержание на терапии были хуже, чем в большинстве исследований по изучению кардиоваскулярных исходов, что отражает трудности длительного лечения болевого синдрома: пациентов часто не удовлетворяет эффективность, и они переходят на другую терапию или выбывают из исследования. Низкие урони приверженности и удержания также регистрировались в предыдущих исследованиях по лечению боли (R.A. Moore et al., 2008). Принимая во внимание схожесть результатов, полученных в популяциях ITT и реального лечения, можно предположить, что низкая приверженность, скорее всего, не повлияла на основные выводы, однако высокие уровни выбывания пациентов затрудняют интерпретацию.

Доза целеоксиба ограничена официальной инструкцией до 200 мг в сутки для большинства пациентов, что могло обусловить потенциальное преимущество по безопасности его применения, хотя следует заметить, что дозы обоих неселективных НПВП также были субмаксимальными. Наше исследование подтверждает безопасность умеренных доз целеоксиба, но это не означает, что высокие дозы также безопасны. Несмотря на то что ранее сообщалось о влиянии ибупрофена и напроксена на антиагрегантные эффекты АСК (F. Catella-Lawson et al., 2001), в нашем исследовании такой связи не обнаружено. Однако следует учитывать, что оценка влияния АСК на относительную безопасность НПВП специально не планировалась.

Результаты исследования отражают относительную безопасность только трех препаратов и не могут быть экстраполированы на эффекты более чем двадцати других НПВП, представленных на рынке. По этическим соображениям в исследовании не набиралась группа плацебо. Ацетаминофен не был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку предыдущие исследования показали его неэффективность при лечении НПВП-зависимых пациентов с артритами (G.C. Machado et al., 2015).

Таким образом, исследование PRECISION подтвердило, что целеоксиб в умеренных дозах не уступает напроксenu и ибупрофену по кардиоваскулярной безопасности в соответствии с критериями АРТС. Кроме того, на фоне лечения целеоксибом реже, чем в группах сравнения, возникали желудочно-кишечные осложнения и реже, чем в группе ибупрофена, регистрировались ренальные побочные эффекты.

New England Journal of Medicine, 2016; 375 (26): 2519-2529.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод с англ. Дмитрия Молчанова

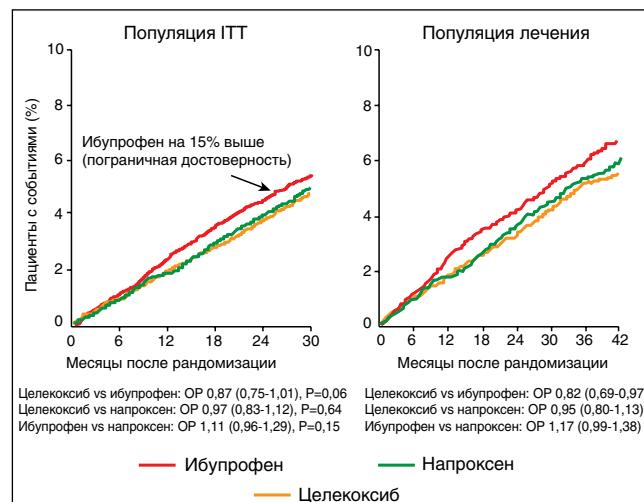


Рис. 1. Время до развития больших сердечно-сосудистых событий

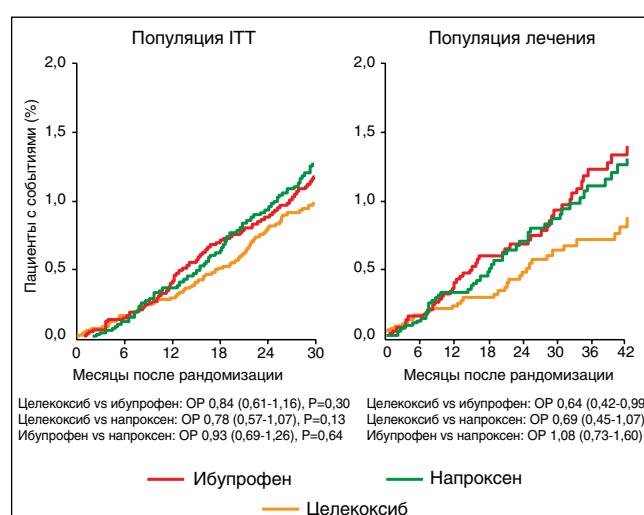


Рис. 2. Время до смерти от сердечно-сосудистых причин

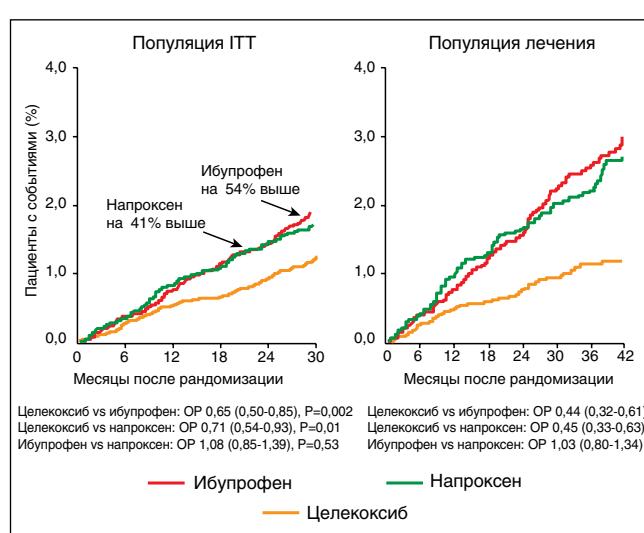


Рис. 3. Время до развития гастроинтестинальных осложнений

Стрес: який препарат призначив би Ганс Сельє?

Учений-біолог, ендокринолог і патофізіолог Ганс Сельє, який увів у науку поняття «стрес», розглядав стрес не як патологію, а як адаптивний синдром. Тому на це запитання він, очевидно, відповів би: «Жодний». Відомо, що адаптацію не лікують, а розвивають. Утім, зрозуміти, чи відбувається адаптація або ж маємо дезадаптивний розлад, не завжди легко. Тим часом саме від цього залежить ефективність медичної допомоги, що надають людині, яка потерпає від стресу. З проханням розповісти про те, як визначитися з тактикою ведення таких пацієнтів, ми звернулися до старшого наукового співробітника відділу психотерапії та психосоматичної медицини Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології Міністерства охорони здоров'я України, академіка Академії наук вищої освіти України, завідувача кафедри психосоматичної медицини і психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Олега Созонтовича Чабана.



О.С. Чабан

Слово «стрес» стало звичним у нашому повсякденному житті. Які зміни відбуваються в організмі людини, котра потерпає від стресу, і коли ці зміни стають небезпечними?

— Стрес є невід'ємною складовою існування сучасної людини. Згідно зі статистичними даними, котрі отримали британські вчені, щоденний стрес із 14 епізодів — допустима норма, яка і є адаптивною.

Стрес — процес адаптації індивіда під впливом зовнішніх або внутрішніх факторів. До цього процесу залишається велика кількість систем для координації адаптивної відповіді на різних рівнях. Насамперед реагують ендокринна, імунна системи та вегетативна нервова система. У разі неуспішності адаптивної реакції, що може виникати під дією різноманітних факторів, зазвичай порушується функціонування цих систем із подальшим формуванням психічних (депресія, тривога, синдром вигорання тощо) та соматичних (кардіоваскулярних, метаболічних гастроінтенсивних тощо) порушень.

Підхід до захворювань із позиції адаптаційних проявів (неспецифічного адаптивного синдрому), який запропонував Ганс Сельє, дав можливість вийти на новий рівень усвідомлення психічних розладів. Парадигма, побудована на цій теорії, ґрунтувалася на розумінні психопатологічного відреагування (саме відреагування, а не захворювання) на первинну патогенную дію як захисного механізму з метою встановлення гомеостазу. Було навіть введено таке поняття, як біопсиходуховний гомеостаз. Тобто опанування травми — coping, тоді травма виступає як процес у динамічному розвитку — травматичної послідовності (traumatic sequence).

Незважаючи на велику кількість патологічних станів, пов'язаних зі стресом, які мають власний набір клінічних проявів і є кінцевим етапом дезадаптації організму, реакція організму на стрес має універсальний характер. Ганс Сельє починаючи з 30-х років минулого століття опублікував низку праць, у яких описав так званий загальний адаптаційний синдром (general adaptation syndrome) — триstadійну реакцію на стрес. На думку автора, до цього процесу залишаються нервова та ендокринна системи, і саме зміни в цих системах автор спостерігав на тваринних моделях [3]. Ганс Сельє вважав, що відповідь на стрес мінає такі стадії (1956): реакція тривоги (alarm reaction), спротив або адаптація (resistance/adaptation) і виснаження (exhaustion) [4].

1. **Реакція тривоги.** Під дією стресу запускається реакція боротьби або втечі. Відбувається активація симпатичної нервової системи, що мобілізує функціональні резерви для боротьби зі стресом.

Під час першої стадії під дією стресора можна спостерігати типові фізіологічні прояви, такі як прискорення серцебиття і дихання, пригнічення травлення, мідріз, тунельне бачення, тремтіння тощо.

2. **Спротив (адаптація).** Якщо зі стресом не вдалося впоратись одразу, ендокринна система допомагає підтримати відповідь через гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову вісь. Відбувається виділення кортизолу, стимулюється метаболізм глукози, пригнічується імунна система; встановлюється рівновага.

Під час цієї стадії можуть спостерігатися зниження працездатності й бажання виконувати будь-яку фізичну активність, зростання апетиту й інші неспецифічні прояви.

3. **Виснаження.** Ця стадія виникає у разі, якщо організм більше не може протидіяти стресу і його ресурси виснажилися. Зазвичай причиною цього є тривалий стрес або стрес, який постійно повторюється. В цій стадії зазвичай розвивається хвороба як наслідок виснаження адаптаційних резервів. Прояви подібної дезадаптації різноманітні й стосуються емоційної, когнітивної та соматичної сфер.

Проблема співвідношення соціального індивідуального неврозу полягає в тому, що соматизація індивідуального неврозу зумовлена наявністю клініки соціального адаптаційного неврозу. На тлі адаптаційного неврозу додаткове стресорне навантаження виявляє «вичерпаність» (виснаженість) резервів невротизації, потребує адекватної відповіді особистості в межах трикомпонентного особистісного реагування на стресову ситуацію з невротичною, соматичною та біхевіоральною складовими.

Залежно від спрямованості особистісних очікувань вирізняють дві життєве стратегії: перша — стратегія виживання (більш численна), друга (менш численна) — стратегія досягнення.

Тим часом спроможність обрати й реалізувати адаптивну життєву стратегію залежить від актуальних ресурсів людини. Умовно ресурсна база людини, згідно з біопсихосоціальною парадигмою, поділена на окремі складові: «біо» — означає здоров'я тіла, «психо» — психічне благополуччя, «соціо» — міру соціальної активності. Ці складові взаємопов'язані: зміни в одній із них неодмінно приводять до змін в інших. Так, наявність соматичної хвороби певною мірою пригнічує психічний стан і зменшує соціальну активність; наявність окремих психопатологічних феноменів (наприклад, страху, агресивності, алекситимії та тривоги як відчуття відсутності екзистенціальної безпеки) пригнічує фізичне здоров'я й деформує соціальну активність; негативні зміни в соціальній активності (роздлучення, безробіття, соціальні обмеження тощо) сприяють виникненню та подальшому розвитку психосоматичного захворювання. Причому збереження більш значущої для особи сфери стосунків на тлі руйнування менш значущої практично не виснажує цілісну ресурсну базу (родинні чи інші стосунки, як-от робота, навчання, відпочинок). Натомість руйнування стального комунікативного поля пацієнтів призводить до швидких змін психосоматичного здоров'я та прогредієнтності.

Інша річ — дистрес, тобто надмірна вимога до людського організму, в якого немає ні досвіду, ні ресурсів, ані можливостей адекватно реагувати на стресові фактори. Ось тут починаються історії, які маркуються кластером невротичні, пов'язані зі стресом, і соматоформні розлади.

Як дезадаптивні розлади впливають на здоров'я суспільства?

— У розвинених країнах спостерігається чітка тенденція до збільшення поширеності розладів, пов'язаних зі стресом, а також утрат, асоційованих із ними. Так,

стресу внесено в інші рубрики МКХ-10. Так, синдром емоційного вигорання кодують як Z73.0 — стан вітального виснаження, і не розглядають як розлад.

Слід зазначити, що стрес — тригерний фактор розвитку чи загострення для багатьох захворювань. Так, стресові події часто передують фіброміалгії, синдрому подразненого кишківника, групі так званих психосоматичних захворювань, до якої належать виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, бронхіальна астма, нейромеріт, ревматоїдний артрит, артеріальна гіpertenzія, виразковий коліт, цукровий діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця (рис.).



Рис. Спектр стресової дезадаптації в рамках нозологій, класифікованих у МКХ-10

згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) кількість років, прожитих із втратою працездатності (years lived with disability) у зв'язку з посттравматичним стресовим розладом, у 1990 році для чоловіків становила 741, для жінок — 1204 на 100 тисяч населення, а в 2000-му ці показники становили вже 895 і 2335 на 100 тисяч осіб відповідно [1]. Дванадцятимісячна поширеність цього розладу становить 3,5%, а пожиттєва — 6,8%, при цьому близько третини випадків класифікують як тяжкі [2].

На жаль, багатогранність проявів дезадаптивних реакцій на потенційні стресові події, наявність стресового компонента в багатьох психічних та соматичних захворюваннях не дає можливості зробити висновок про загальний вплив стресу на суспільне здоров'я, проте непрямі дані, такі як зростання захворюваності на тривожні розлади, фіброміалгію, синдром подразненого кишківника, свідчать про глобальність проблем виявлення, профілактики та корекції дезадаптивних стресових реакцій.

Які прояви стресової дезадаптації кваліфіковані в МКХ-10?

— У Міжнародній класифікації хвороб стресові розлади класифікують як F43 — реакція на тяжкий стрес і розлад адаптації. До цієї групи належать реакція на тяжкий стрес, посттравматичний стресовий розлад, розлад адаптації, інші реакції на тяжкий стрес та реакцію на тяжкий стрес, не уточнену з відповідними діагностичними критеріями. Крім того, прояви хронічного

Відомо, що сила стресора має прямий вплив на ризик дезадаптації та розвиток хвороб. Які існують методи оцінювання стресу?

— Шкалу оцінювання стресу в 1967 році розробили Т. Холмс і Р. Райх на основі даних аналізу медичних записів близько 5 тисяч пацієнтів. Ця шкала містить життєві події, що можуть статися з людиною. Досліджуваному пропонується зазначити події, які з ним трапилися протягом останнього року. Кількість отриманих балів, згідно зі шкалою, свідчить про розвитку хвороби [5] (табл.).

Отже, за допомогою простої шкали можна екстраполювати можливі наслідки пережитого стресу. Утім, стрес може бути не одномоментним, а діяти протягом тривалого часу. Подібний хронічний стрес призводить до поступових змін в організмі, які часто непомітні самому індивіду. Класичним прикладом дії хронічного стресу є синдром вигорання, який характеризується емоційним виснаженням, деперсоналізацією та зниженням інтересу до роботи. Цей феномен характерний для осіб, що працюють у соціальній сфері, проте може виникати у будь-кого. Його прояви різноманітні й торкаються не лише емоційної (знижені настрої, апатія, тривога, роздратованість), а й когнітивної (деперсоналізація, зниження концентрації уваги) та соматичної сфері (інсомнія, підвищення рівня артеріального тиску, порушення травлення, астенія).

Продовження на стор. 26.

Стрес: який препарат призначив би Ганс Сельє?

Продовження. Початок на стор. 25.

Як у клінічній практиці можна оцінити вплив хронічного стресу на життя і стан здоров'я людини?

— Хронічний стрес, окрім впливу на стан соматичного здоров'я, має ще одну неприємну рису: він змінює якість життя людини. Іноді навіть докорінно. Йдеться як про зменшення амортизаційних можливостей, так і про більш глобальні перетворення — змінюється особистість людини. Тема розуміння значення якості життя перегукується зі ще одним поняттям — невтрачені роки життя. У будь-якому разі значення якості її наповненості життя стає вирішальним у боротьбі за здоров'я людини, особливо в ситуації, коли по-долати патогенетичні проблеми хвого неможливо. А от змінити якість життя на краще — можна. Ось такий парадокс. Для розуміння та вимірювання якості життя створено чимало шкал. Та найпопулярніші з них — це SF-36 та Q-LES-Q.

Ми створили шкалу оцінювання якості життя, у якій було враховано недоліки вищезазначених шкал, а впродовж трох років було проведено її валідацію (пілотні дані щодо надійності шкали в три етапи — n31, n62, n149) [9]. За попередніми даними, наша шкала більш внутрішньо узгоджена (один із параметрів надійності) в нинішніх умовах, аніж коротка версія Q-LES-Q, попри те що остання шкала має більшу кількість запитань і за замовчуванням має бути більш надійною. Відтак рекомендуємо нашу шкалу для оцінювання якості життя.

Які сучасні напрями існують у лікуванні стресової дезадаптації?

— Останнім часом дедалі частіше в багатьох європейських та американських клінічних рекомендаціях з лікування психічних та соматичних розладів, асоційованих зі стресом, ідеться про необхідність комплексного підходу до їх менеджменту, включаючи психокорекцію, психоосвіту, призначення тонізуючих засобів, помірні фізичні навантаження, модифікацію способу життя тощо. Так, у рекомендаціях Американської психіатричної асоціації з лікування посттравматичного стресового розладу зазначається про доцільність комплексного лікування з використанням психотерапевтичних методів (когнітивно-поведінкова терапія, методика десенситизації рухами очей та психодинамічна психотерапія), психофармакотерапії (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну — СІЗЗС, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну — ІЗЗСН, бензодіазепіни), психоосвіти та соціальної підтримки [6]. В рекомендаціях із менеджменту розладу адаптації визначено, що, крім психологічних інтервенцій, груп підтримки, адаптогенів, бензодіазепінів, антидепресантів, позитивних результатів може бути досягнуто завдяки призначенню рослинних препаратів [7].

Чи можна надати лаконічний та чіткий алгоритм дії лікаря під час надання не-відкладної та тривалої допомоги пацієнтам із розладами адаптації?

— Ми розробили практичні рекомендації для лікарів-психіатрів «Як надати першу медикаментозну терапію при реакціях на стрес для профілактики посттравматичних стресових розладів та інших хронічних психогенних і психосоматичних розладів», які набули широкого поширення у мережі Інтернет завдяки своїй конкретності та лаконічності. Наведу основні положення цих рекомендацій [8].

Що робити

Невідкладне медикаментозне лікування (перші години — дні — до тижня):

— бета-блокатор у перші 7 днів: анаприлін (пропранолол) у дозі 10-20 мг 2 рази на добу впродовж 5 днів, потім у дозі 10 мг 2 рази на добу впродовж 2 днів (обов'язково поступово знижувати дозу, аби запобігти «синдрому рикошету»). Увага! Під час прийому бета-блокаторів необхідно контролювати електрокардіограму пацієнта, оскільки існує ймовірність розвитку брадикардії.

Зняти напругу й тривогу (перший тиждень):

— буспірон у дозі 5 мг до 3-4 разів на добу впродовж 7-10 днів, у першу добу можна до 8-10 разів;

— для підтримання добового рівня кортизолу, аби запобігти розвитку психічного розладу, призначити агомелатин у дозі 25 або 50 мг на ніч упродовж 14-28 діб;

— одним із найефективніших і швидкодіючих антитривожних (антіпанічних), снодійних та знеболювальних препаратів є прегабалін. Починати лікування слід із 75 мг на ніч із поступовим нарощенням до 150-400 мг на добу. Доза для знеболення за нейропатичного болю — 400-600 мг на добу.

Тривала терапія (препарати, які призначають у перший тиждень і розраховані на подальшу тривалу терапію).

Для тривалої терапії доведено ефективність антидепресантів групи СІЗЗС: сертрапіл 50 мг уранці, починати з 0,5 таблетки, поступово нарощувати дозу до 50-100 мг упродовж 1 тиж., мінімальний термін лікування має становити 2-3 міс у дозі 50-200 мг на добу, приймати препарат лише вранці; есциталопрам (5-10-20 мг), пароксетин (10-20-40 мг), флюоксетин (20-40 мг). Тривалість прийому аналогічна.

Антидепресанти групи ІЗЗСН: дезвенлафаксин, венлафаксин по 75-225 мг на добу, нарощувати поступово.

Антидепресанти мультимодальної дії — вортіксетин (10-20 мг). Перевага цього антидепресанту полягає у позитивному впливі на когнітивні функції, що створює можливість кращого когнітивно-поведінкового опрацювання стресового відреагування.

Слід обережно призначати антидепресанти особам із черепно-мозковими травмами та проявами енцефалопатії. Необхідно обов'язково виключити епілептичну активність.

Увага! Всі антидепресанти групи СІЗЗС слід відмінити поступово, в такій самій динаміці, як і нарощували дозу (від 2 до 4 тиж.).

Для відновлення грубо порушеного сну (у разі безсоння) призначати: агомелатин (25-50 мг на ніч), можна тривало (1-3 міс); тразодон у дозі 50 мг, 2-4 тиж.; прегабалін у дозі 75-150 мг на ніч, 1-2 тиж.; кветіапін у дозі 25-100 мг на ніч, 1-2 тиж.; мелатонін тривало. У разі призначення тразодону та кветіапіну слід пам'ятати про побічні ефекти (див. інструкцію).

Транквілізатор гідроксизин — 25-50 мг на добу, починати з половинної дози 2 рази на добу, приймати протягом 1-2 міс.

Адаптогени не належать до негайній терапії, тож їх можна застосовувати пізніше,

як додаток до реабілітації, для тривалого лікування.

У корекції тривожних розладів пріоритет належить транквілізаторам, які виявляють комплексний анксиолітичний, гіпнотичний, вегетостабілізуючий та центральний міорелаксуючий ефекти, відтак впливають практично на всі патогенетичні ланки тривожних розладів. У клінічній практиці лікарі віддають перевагу «денним» транквілізаторам без значного снодійного ефекту, які зручно використовувати амбулаторно. До таких препаратів можна віднести альпразолам, медазепам, оксазепам, тофізопам, лоразепам, афобазол, а також мебікар.

Чого не потрібно робити

Усі бензодіазепіни (найпоширеніші — гідазепам і феназепам) не призначати або ж лише одноразово. Нагадуємо, що всі бензодіазепіни не є снодійними.

Не призначати нейролептики без показань. Виключення — див. грубе порушення сну (кветіапін).

Не призначати сильні снодійні: зопіклон, доксилаамін більш як 2-5 днів. Ще краще їх узагалі не призначати.

Не рекомендовано призначати антидепресанти з вираженою побічною дією (найпоширеніші — амітриптилін, іміпрамін, інгібітори моноаміноксидази — гідразин, іпразид, ніаламід).

Не застосовувати амітриптилін як снодійне.

Не призначати барбітурати в жодних варіантах.

Помилки, на які слід звернути увагу

Систематичні помилки лікарів-практиків під час підбору транквілізаторів чи заспокійливих засобів призводять до не-тривалого нестійкого ефекту психофармакотерапії і зазвичай зумовлені недооціненням «мішеней» терапії, невідповідністю механізмів дії і доз препаратів меті лікування, а також почасти відсутністю підтримувальної терапії навіть за умови наявності резидуальної тривожної симптоматики. Недостатність у дозуванні препаратів і тривалості лікування лікарі нерідко аргументують побоюваннями щодо розвитку толерантності до терапії та синдрому залежності, а також побічних ефектів препаратів (у тому числі надмірної седації).

Що необхідно роз'яснити пацієнтові

Не вживати алкоголь як засіб тамування тривоги. Негативні наслідки від цього значно більші, ніж очікуваний седативний і наркотичний ефекти. Фітотерапія ефективна лише у разі, якщо пацієнт вірить у «цілющі властивості трав»; не варто призначати її в гострому періоді, але можна застосовувати в подальшій реабілітації.

Усі зазначені рекомендації є доповненням і не замінюють обов'язкової психотерапії.

Згідно з практично всіма національними настановами та протоколами ведення таких пацієнтів початок роботи з ними має бути суто психологічним та клінічно-психологічним. У цьому мaeмо велику проблему, оскільки наші лікарі налаштовані на роботу з міщеню-симптомом, а не з особистістю пацієнта.

Які завдання стоять перед психотерапевтом під час роботи з пацієнтами з наслідками дистресового розладу?

— У веденні таких пацієнтів більшу частину часу займає робота з проявами тривоги — через її біологічну значущість. Певною мірою тривога є індикатором душевного благополуччя і рівноваги особистості, а також багато в чому визначає поведінку людини. Тривога як факультативний симптом описана у структурі не менш як 40 психопатологічних синдромів і станів.

Таблиця. Шкала оцінювання стресу Холмса і Райха (1967) [5]

Життєва подія	Бали	Життєва подія	Бали
Смерть дружини/чоловіка	100	Зміна обов'язків на роботі	29
Розлучення	73	Дитина покидає дім	29
Роз'їзд подружжя	65	Проблеми з родичами дружини/чоловіка	29
Смерть близького члена сім'ї	63	Видатні досягнення	28
Ув'язнення	63	Початок/завершення навчання	26
Хвороба чи травма	53	Дружину/чоловіка приймають/звільняють з роботи	26
Одруження	50	Зміни умов життя	25
Звільнення з роботи	47	Зміна особистих звичок	24
Примирення подружжя	45	Проблеми з начальством	23
Вихід на пенсію	45	Зміна місця проживання	20
Зміни у здоров'ї члена родини	44	Зміна місця навчання	20
Вагітність	40	Зміни умов праці	20
Реорганізація на роботі, в бізнесі	39	Зміна звичок, пов'язаних із віросповіданням	19
Народження дитини	39	Зміни у довгіллі та відпочинку	19
Сексуальні проблеми	39	Зміни в соціальній активності	18
Зміни у фінансовому становищі	38	Невеликий кредит/позика	17
Смерть близького друга	37	Зміни у сні	16
Зміна місця роботи	36	Зміни у харчовій поведінці	15
Зміни в частоті конфліктів	35	Відпустка	13
Кредит на велику суму / іпотека	32	Різдвяні свята	12
Погашення кредиту на велику суму / іпотеки	30	Дрібні порушення закону	11

Інтерпретація результатів: <150 балів — малій ризик виникнення хвороби; 150-299 балів — помірний ризик; ≥300 балів — великий ризик розвитку захворювання.

Шкала оцінювання якості життя (О.С. Чабан)

Інструкція: Згадайте, будь ласка, ті події, що відбувалися з вами за останні 30 днів. З огляду на це, дайте відповідь на запитання, наскільки ви були задоволені наступними аспектами життя з нижчеперелічених. Зазначте кількість балів (від 0 до 10), які найбільше відповідають вашому стану:

0 – зовсім незадоволений (а);

1-3 – більше незадоволений (а), ніж задоволений (а);

4-6 – посередньо;

7-9 – більше задоволений (а), ніж незадоволений (а);

10 – дуже задоволений (а).

1. Своїм фізичним станом?

0 ► 1 ► 2 ► 3 ► 4 ► 5 ► 6 ► 7 ► 8 ► 9 ► 10

2. Настроєм?

0 ► 1 ► 2 ► 3 ► 4 ► 5 ► 6 ► 7 ► 8 ► 9 ► 10

3. Проведенням вільного часу?

0 ► 1 ► 2 ► 3 ► 4 ► 5 ► 6 ► 7 ► 8 ► 9 ► 10

4. Любов'ю, сексуальною активністю?

0 ► 1 ► 2 ► 3 ► 4 ► 5 ► 6 ► 7 ► 8 ► 9 ► 10

5. Повсякденною активністю (хобі, хатня робота тощо)?

0 ► 1 ► 2 ► 3 ► 4 ► 5 ► 6 ► 7 ► 8 ► 9 ► 10

6. Соціальною активністю (спілкування з рідними, друзями)?

0 ► 1 ► 2 ► 3 ► 4 ► 5 ► 6 ► 7 ► 8 ► 9 ► 10

7. Фінансовим благополуччям?

0 ► 1 ► 2 ► 3 ► 4 ► 5 ► 6 ► 7 ► 8 ► 9 ► 10

8. Умовами проживання?

0 ► 1 ► 2 ► 3 ► 4 ► 5 ► 6 ► 7 ► 8 ► 9 ► 10

9. Роботою, навчанням, іншою зайнятістю?

0 ► 1 ► 2 ► 3 ► 4 ► 5 ► 6 ► 7 ► 8 ► 9 ► 10

10. Загальний рівень задоволеності життям?

0 ► 1 ► 2 ► 3 ► 4 ► 5 ► 6 ► 7 ► 8 ► 9 ► 10

Особа, яка проходить обстеження, заповнює шкалу самостійно.

Мінімальна кількість балів – 0, максимальна – 100.

Рівень якості життя:

дуже низький – до 56 балів включно;

низький – від 57 до 66 балів включно;

середній – від 67 до 75 балів включно;

високий – від 76 до 82 балів включно;

дуже високий – від 83 балів.

Багато хто із сучасних науковців зазначають, що кожний невротичний або неврозоподібний стан нерідко містить у собі тривожність як одну із супутніх ознак. Основними тривожними рисами є стримування почуттів; нагромадження і гальмування афекту, боязкість, необґрунтовані каяття совісті, відчуття зобов'язання, сумніви, страх перед можливими помилками, метушливість, недовіра до життєвого процесу, очікування небезпеки, втрата перспективи.

Враховуючи стратегії подолання травми за Мертоном (інноваційна – прийняття (зміна положення); ретрагізм (смиренність), провіденціалізм (очікування), ритуалізм (традиційні образи поведінки), бунт – неприйняття) та особистісні риси, психотерапевт підводить хворого до конструктивного вирішення нагальній соціально особистісної проблеми. Показником успішності роботи є стабілізація психічного та соматичного стану, поява життєвої перспективи, формування нової життєвої стратегії.

Отже, ефективність ведення пацієнтів із наслідками перенесеного стресу залежить від того, чи зможемо ми довести розуміння стресового розладу до біопсихосоціальної моделі та налагодити роботу поліпрофільних бригад.

Підготувала Наталя Очеретяна

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29); поштою: «**Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: podiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України ХХІ сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 270 грн
- на 6 місяців – 540 грн
- на 12 місяців – 1080 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

e-mail: podiska@health-ua.com

ЕДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «ОНкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреодізологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!



www.health-ua.com

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім
«Здоров'я України»,
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podiska@health-ua.com
www.health-ua.com



Наукові дослідження в галузі неврології, психіатрії та наркології: актуальні напрями в Україні

Неврологічні й психічні розлади, їх медико-соціальні наслідки – великий тягар для суспільства та держави, з огляду на витрати на лікування та реабілітацію пацієнтів. Сьогодні в Україні, окрім проблем, що пов’язані із соціальним стресом, набули надзвичайної актуальності стресори воєнного часу, і лікарі дедалі частіше стикаються з різноманітними розладами в учасників бойових дій та осіб, вимушено переселених із Донецької та Луганської областей.



Ситуацію в Україні щодо поширення неврологічних та психічних захворювань, а також основні напрями наукових досліджень у галузі неврології та психіатрії наш кореспондент обговорив із **заступником директора з наукової роботи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАН України» (м. Харків), керівником відділу неврозів і пограничних станів, віце-президентом Науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України, доктором медичних наук, професором Наталією Олександровною Марутою.**

Які розлади переважають у структурі неврологічних та психічних захворювань в Україні?

– У структурі неврологічної патології переважають цереброваскулярні захворювання (іх поширеність становить 7260,3 на 100 тис. населення), а також хвороби периферичної нервової системи. При цьому мозковий інсульт, демелінізуючі захворювання, епілепсії та наслідки перенесених тяжких черепно-мозкових травм (ЧМТ) є найчастішими причинами непрацездатності.

Структура поширеності психічних та поведінкових розладів у нашій країні характеризується переважанням порушень унаслідок уживання психоактивних речовин – ПАР (1636,9 на 100 тис.), органічних психічних розладів (628,3 на 100 тис.) і розумової відсталості (536,0 на 100 тис.). Інвалідність, зумовлена розладами психіки та поведінки, становить 604,3 на 100 тис. населення.

На що наразі спрямовані зусилля науковців, які працюють у галузі неврології?

– Тематика наукових досліджень ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАН України» (далі – Інститут) охоплює широке коло проблем у галузі неврології, і вкрай багато уваги ми приділяємо вивченню чинників ризику цереброваскулярних порушень та розробленню лікувально-профілактичних заходів щодо їх подолання.

Так, під керівництвом професорів В.І. Сухорукого і Т.С. Міщенко було досліджено механізми формування хвороби малих судин (ХМС) головного мозку. Під час проведення досліджень у цьому напрямі вивчено особливості структурних змін головного мозку при ХМС і клінічних проявів захворювання та визначено основні фактори судинного ризику в таких пацієнтах. Встановлено, що в патогенезі розвитку ХМС важливу роль відіграють гіпоперфузія мозку та ендотеліальна дисфункція. Дослідники запропонували критерії діагностики ХМС залежно від ступеня тяжкості захворювання й зробили висновки про необхідність раннього розпізнавання ХМС у хворих із факторами судинного ризику з метою запобігання розвиткові симптомного мозкового інсульту та деменції.

Під керівництвом професора Т.С. Міщенко було вивчено таку надзвичайно актуальну міждисциплінарну проблему, як клініко-неврологічні особливості у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію та ішемічну хворобу серця (ІХС) після кардіохірургічних втручань. Робота у цьому напрямі дала змогу визначити клініко-патогенетичні механізми перебігу цереброваскулярних порушень у хворих після кардіохірургічних втручань і виявити основні клініко-неврологічні синдроми в цієї категорії пацієнтів (лівворно-гіпертензійний, атактичний, пірамідна недостатність, підкірковий, когнітивні порушення різного ступеня, астенічний синдром). Отримані результати стали підґрунтам для розроблення лікувально-профілактичних заходів у хворих на ІХС із запланованим кардіохірургічним втручанням.

Іще один напрям наукової діяльності нашого Інституту – визначення етіопатогенетичних чинників розвитку розсіяного склерозу (РС) та ефективних засобів терапії цього захворювання.

В одному з досліджень, що було проведено під керівництвом професорів Н.П. Волошиной та В.І. Сухорукого, вивчали клініко-патогенетичні й нейробіологічні механізми порушення циклу «сон-неспансання» і можливості його корекції

у хворих із різними типами перебігу РС. Системний клініко-патофізіологічний підхід до аналізу дискомінічних розладів за прогредінтних типів перебігу РС дав змогу виявити причинно-наслідкові зв’язки між порушеннями сну й структурними ураженнями мозку демелінізуючого й дегенеративного характеру. Зроблено висновки, що використання даних лабораторних досліджень умісту кортизолу та BDNF-фактора як об’єктивного маркера нейроальеної дисфункциї дасть змогу покращити діагностику в разі порушення циклу «сон-неспансання» у хворих на РС. Загалом дослідження в цьому напрямі сприяли розробленню шляхів оптимальної корекції розладів сну в пацієнтів із РС і підвищенню якості їхнього життя.

З-поміж останніх наукових робіт, які виконувалися в Інституті, слід назвати розроблення методології створення Національного реєстру хворих на епілепсію (професор А.Є. Дубенко та доктор медичних наук Л.М. Танцура). Впровадження цього реєстру в практику охорони здоров’я України сприятиме покращенню діагностики, ефективності лікування та якості життя пацієнтів з епілепсією. На сьогодні вперше в Україні накопичено докладну інформацію щодо перебігу, структури та супутніх питань діагностики й лікування епілепсії. Кількісно ця інформація вимірюється понад 2 тис. записів реєстру і є цілком достатньою для статистичної обробки й теоретичних узагальнень.

Використання розроблених деперсоналізованих анкет і по-даліше внесення деперсоналізованих даних у розроблений електронний реєстр дасть змогу створити Національний реєстр хворих на епілепсію в Україні, що забезпечить отримання покращених, більш точних статистичних даних для визначення додаткових етіологічних і терапевтичних особливостей із подальшим підвищеннем рівня діагностики та якості лікування хворих на епілепсію, а також покращенням фармакоекономічних розрахунків.

Відомо, що рідкісні хвороби, попри невелику поширеність, пов’язані з істотними витратами на лікування. Чи у профільніх науково-дослідних закладах України працюють сьогодні над розробленням методів діагностики та профілактики рідкісних хвороб?

– Рідкісні хвороби завжди є однією з найцікавіших тем у будь-якій галузі медицини. Науковці Інституту також працюють над такими розробками. Зокрема, розроблено методи ранньої діагностики, профілактики, лікування і реабілітації пацієнтів із хворобою Вільсона-Коновалова (ХВК) (керівник – професор Н.П. Волошина). Складено спектр асоційованості основних антропологічних типів із ризиком ХВК. Цей спектр асоційованості необхідно враховувати під час обстеження хворих, проведення диференційної діагностики й визначення прогнозу розвитку неврологічної патології при ХВК. Як показав аналіз антропологічних характеристик, усі обстежені пацієнти з ХВК, що були носіями середземноморського антропометричного типу (АТ), виявилися представниками його так званих pontійських варіантів. Попри те що pontійські антропологічні комплекси історично пов’язують передусім із територіями Північного та Північно-Східного Причорномор’я, тобто вони справді є властивими населенню України, ця специфічність асоційованості між зазначеними варіантами середземноморського АТ і наявністю ХВК має велике значення і дає змогу звузити коло популяції, які в історико-генетичній перспективі можуть виявлятися пов’язаними з носійством ХВК. Для вивчення зв’язку неврологічних проявів (за балом UWDRS), притаманних ХВК, зі змінами біоелектричної активності мозку було проведено кластерний аналіз електроенцефалограм (ЕЕГ) усіх хворих, за результатами якого виділено його 4 типи. Візуально серед цих типів чітко фіксували тільки ЕЕГ пацієнтів із тяжкими неврологічними проявами (≥ 35 балів), решта 3 типи були дуже неоднорідними, через що слабо відрізнялися один від одного. Тяжкість неврологічних проявів була пов’язана тільки зі зменшенням індексу α -ритму та збільшенням високочастотної активності. Аналіз кількісних показників ЕЕГ продемонстрував, що всі досліджені коефіцієнти змінювалися лінійно зі збільшенням тяжкості неврологічних проявів (бала UWDRS).

Проведені дослідження показали, що своєчасно встановлений діагноз і адекватно призначена патогенетична терапія сприяють регресу неврологічної симптоматики у пацієнтів із ХВК, що, у свою чергу, є критерієм поліпшення якості та тривалості їхнього життя.

Чи не найгострішою проблемою у неврології та інших галузях медицини є лікування та реабілітація пацієнтів із бальовими синдромами різного генезу. Які дослідження на цю тему проводять в Україні?

– З метою розроблення ефективних моделей терапії та реабілітації пацієнтів із бальовим синдромами різного генезу співробітники нашого Інституту вивчили роль морфофункциональних, психосоціальних і конституціональних особливостей у механізмах формування дорсалгії та цервікальних бальових синдромів за неврологічною патологією вертебрального та невертебрального генезу (керівник – професор Н.П. Волошина). Впровадження результатів цієї роботи сприятиме покращенню діагностики, вибору оптимальних лікувальних заходів і обсягів терапії.

Під керівництвом професорів Т.С. Міщенко та О.Г. Берченко вивчено фактори ризику, типи та особливості перебігу постінсультних бальових синдромів (ПІБС). Під час ультразвукового дослідження з функціональним навантаженням виявлено порушення системи регулювання судинного тонусу у хворих на ПІБС. Також встановлено специфічність умісту катехоламінів у сироватці крові пацієнтів із різними типами ПІБС. Зокрема, показано перевищення концентрації субстанції Р у сироватці крові хворих на ПІБС порівняно з пацієнтами без бальового синдрому.

Показано, що розвиток когнітивних і депресивних порушень у постінсультних хворих обтяжують перебіг ПІБС та знижують ефективність лікувальних і реабілітаційних заходів. Дослідники розробили комплексний підхід до лікування хворих на ПІБС, спрямований на усунення бальового синдрому та запобігання прогресуванню та хронізації захворювання.

Які дослідження проводять у галузі психіатрії, наркології та медичної психології?

– У нашому Інституті у відділі неврозів і пограничних станів було вивчено роль адиктивних порушень у патоморфозі невротичних розладів. Визначено, що хворі на невротичні розлади мають високий ризик формування адикцій і адиктивного ризику (тривожно-фобічні розлади – 66,67%, змішані дисоціативні розлади – 42,5%). Хворі на невротичні розлади схильні до адиктивної поведінки (АП) переважно нехімічного походження. Високий ризик виникнення АП було встановлено за такими об’єктами «вживання»: у разі тривожно-фобічних розладів – іжа (14,35 бала), Інтернет, телебачення, робота, чай і кава, тютюн, седативні засоби; за змішаних дисоціативних розладів – робота, іжа, Інтернет, чай і кава, телебачення, тютюн, а також шопінг, секс, седативні засоби.

Також виділено соціodemографічні особливості виникнення невротичних розладів з АП, що включають: молодий вік хворих (18-25 років); наявність АП серед оточуючих та індивідуально-психологічні риси особистості.

Ще одна наукова робота, яку проведено в нашому Інституті під керівництвом професора В.С. Підкоритова, була спрямована на визначення сучасного патоморфозу клініко-типологічної структури маніакальних та змішаних фаз біополярного афективного розладу (БАР). У результаті було вперше виявлено фази БАР із високим суїцидальним ризиком: здвоєні та змішані – гіпердинамічна депресія, асоціативно-прискорена депресія. Отримані дані дають змогу розмежувати різні типи перебігу БАР з метою призначення адекватної терапії та станів загострення та підтримувального лікування у стадії ремісії задля профілактики суїцидів, професійного й соціального зниження та сконення суспільно небезпечних дій.

Також визначено декілька ступенів ремісії при БАР – часткову, повну клінічну та повну функціональну ремісію, досліджено їх клінічні особливості й частоту трапляння після різних епізодів БАР, що дає змогу визначити тривалість ремісії та прогноз захворювання в окремого пацієнта.

Команда науковців Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ) під керівництвом професора О.К. Напрєнка вивчила тривожні й депресивні розлади (ТДР), які виникають на тлі зловживання алкоголем учасниками бойових дій.

Показано, що походження ТДР зумовлює формування так званого хибного кола, за якого психогенно травмуючі події, як-от наявна чи пережита в минулому воєнна ситуація, стають мотивом до зловживання алкоголем та першопричиною виникнення ТДР або загострення вже наявної психогенної, ендогенної чи цереброорганічної афективної патології. Вказане коло у пацієнтів з алкогольною залежністю включає також соматичну складову (пов'язані з алкоголязацією внутрішні захворювання) та негативні соціальні наслідки (критика з боку оточення, порушення сімейних і виробничих стосунків, іноді делінквентна поведінка тощо). Предикторами розвитку ТДР у цих осіб є також наявність виразної акцентуації за типами застригання, педантичності, гіпертимності й циклотимності.

В Україні активно розвивається напрям, що стосується реабілітації осіб із психічними розладами, і на сьогодні ми вже можемо говорити про певні результати.

Так, співробітники відділу неврозів і пограничних станів нашого Інституту вивчили фактори прогнозу формування, перебігу та виходу депресивних розладів з метою розроблення ефективних засобів терапії та реабілітації. Під час комплексного дослідження з використанням клініко-психопатологічного, психодіагностичного та психометричного методів встановлено, що клінічна картина первинних депресивних розладів має специфічну синдромальну структуру, яка охоплює афективні, мотиваційно-вольові, когнітивні, психомоторні та соматичні прояви.

Також було розроблено диференційовану комплексну систему терапії, що ґрунтуються на використанні фармакотерапії, психотерапії, психоосвіти та спирається на такі принципи:

- комплексна терапія;
- дотримання етапності (1-й етап – седативно-підтримувальний, 2-й етап – лікувально-стабілізуючий, 3-й етап – адаптаційно-профілактичний);
- послідовність реалізації та диференційований характер терапії залежно від клінічних проявів депресивного розладу й особистісних особливостей хворих;
- поєднання методів індивідуальної та групової психотерапії;
- оптимальна тривалість терапії;
- спадкоємність у процесі лікувально-профілактичних заходів;
- надання психопрофілактичних рекомендацій.

Отримані результати свідчать про необхідність упровадження розробленої комплексної системи терапії первинних депресивних розладів у практичну діяльність.

? Бойові дії на Сході України привели до поширення неврологічних та психічних розладів. З якими розладами в учасників АТО найчастіше стикаються лікарі? Чи проводять наукові дослідження в цьому напрямі?

У нашему Інституті тривають дослідження, спрямовані на розроблення методів профілактики травматичної хвороби мозку в учасників бойових дій у зоні АТО. Встановлено, що клінічні прояви обстежених хворих із мінно-вибуховою зачістою ЧМТ (ЗЧМТ) характеризуються наявністю вегетативних дисфункций, пов'язаних із порушенням циклу «сон-неспання», лікворно-венозною дисциркуляцією, вестибуло-атактичними порушеннями, пірамідною та екстрапірамідною недостатністю.

Згідно з отриманими даними загальні характеристики нейропсихологічних синдромів у хворих у гострому періоді вибухової ЗЧМТ включають динамічні порушення психічної діяльності у вигляді уповільнення роботи різного ступеня виразності, нерівномірної продуктивності, виснажування, порушень уваги під час виконання рухових, когнітивних та мовних програм, мнестичних розладів за типом зниження міцності слідів пам'яті й порушення вибірковості процесу відтворення, а також порушення емоційного стану та реагування. Ступінь виразності й динаміку всіх цих розладів визначали ступенем тяжкості отриманої травми.

Наши спеціалісти розробили методологічний комплекс діагностичних критеріїв на перших етапах медичної допомоги учасникам бойових дій за гострих ЧМТ, зумовлених вибуховою хвилею. Крім того, розроблено клініко-діагностичні та лікувальні комплекси за мінно-вибухових уражень головного мозку різного ступеня тяжкості, які дають змогу виявити й запобігти формуванню на ранніх етапах локальної осередкової патології головного мозку (керівник – професор В.І. Сухоруков).

Останнім часом дедалі більше вітчизняних досліджень у галузі психіатрії присвячено проблемам, які пов'язані із соціально-стресовими розладами в учасників бойових дій або в осіб, що переміщені із зони АТО. Вивчаючи наслідки соціального стресу у військових та цивільних осіб, які пережили бойові дії, було встановлено, що у них спостерігається різні за структурою та ступенем виразності емоційні розлади, загострення рис особистості, поведінкові порушення, трансформація системи базисних переконань та аутоперцепції

психологічного благополуччя. З посиленням проявів постстресових психічних розладів у цих осіб зростає вираженість емоційних та поведінкових порушень, змін особистості, знижується суб'ективна оцінка психологічного благополуччя, змінюється система базисних переконань. Розроблено систему клінічних та психологічних критеріїв діагностики постстресових психічних розладів у комбатантів та цивільних осіб, які пережили бойові дії (керівники – професори Л.Ф. Шестопалова та І.В. Лінський). Ці критерії впроваджено в практичну діяльність медичних психологів і лікарів медичних закладів психіатричного та неврологічного профілю.

Наразі під керівництвом професора І.Я. Пінчук (Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ) триває розроблення моделі медико-соціального менеджменту посттравматичних стресових розладів (ПТСР) і вдосконалення організації судово-психіатричної експертизи для осіб з цією патологією. Крім того, досліджуються поширеність та клінічна типологія психічних порушень у дітей, тимчасово переселених із зони бойових дій та окупованих територій; клініко-динамічні особливості перебігу гострої реакції на стрес у дітей дошкільного, молодшого шкільного та підліткового віку; триває робота над розробленням методики профілактики формування ПТСР.

Науковці Харківського національного медичного університету (ХНМУ) за підсумками виконаних досліджень розробили науково обґрунтовану систему раннього виявлення ПТСР і комплексну систему корекції, профілактики ПТСР та реабілітації хворих (керівник – професор В.І. Коростій).

Також у ХНМУ під керівництвом професора Г.М. Кохиної вперше розроблено й науково обґрунтовано психоосвітню програму в комплексному лікуванні хворих на ПТСР, представлено дані щодо ефективності застосування цієї програми для оптимізації системи реабілітації пацієнтів із ПТСР.

У нашему Інституті проведено аналіз рівня і стилю вживання алкоголю учасниками АТО. Шляхом обстеження психопатологічної симптоматики виявлено специфічні розлади психіки та поведінки внаслідок впливу гіbridної війни. Відображені взаємозв'язок між розладами внаслідок вживання алкоголю та наслідками бойової психологічної травми (керівники – професори І.В. Лінський та А.І. Мінко).

? Одним із найважливіших наукових напрямів сучасної неврології та психіатрії є вивчення особливостей неврологічних і психічних розладів у дітей та молоді. Які наукові роботи проводять у цій галузі?

– Це справді дуже важливий напрям, адже від якості діагностики й лікування неврологічних та психічних захворювань у дитинстві залежить у майбутньому працездатність покоління, що підростає. Багато розладів за умови своєчасної діагностики можна успішно корегувати під час спостереження у дитячих неврологів та психіатрів. Науковці нашого Інституту під керівництвом професора П.В. Волошина і члена-кореспондента НАМН України В.І. Козявкіна досліджували механізми, закономірності та чинники формування неврологічних та психічних проявів мінімальної мозкової дисфункциї (ММД) у дітей. Під час досліджень було встановлено роль онтогенетичного простору дитини та соціальної ситуації у формуванні різних клінічних варіантів ММД. Визначені основні клінічні варіанти ММД та основні клінічні типи синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ). Виявлено провідні закономірності клініко-неврологічних та клініко-психопатологічних, нейрофізіологічних і патопсихологічних порушень у хворих із різними клінічними формами ММД.

Головним підсумком цих робіт є створення комплексної системи лікування та реабілітації дітей із різними клінічними формами ММД, яка позитивно впливає на нейроонтогенез дитини і сприяє її соціально-психологічній адаптації та інклузії. Також доведено високу ефективність системи інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації, яку розробив професор В.І. Козявкін, у реабілітації дітей зі СДУГ.

Необхідно наголосити, що останнім часом значно зросла кількість досліджень, спрямованих на вивчення найбільш поширеных захворювань дитячого віку (розлади спектра аутизму, епілепсії тощо).

З-поміж досліджень, спрямованих на вивчення сучасних психопатологічних проявів у дітей та молоді, слід акцентувати увагу на двох дуже цікавих наукових роботах.

У першій роботі за результатами дворічного катамнестичного дослідження під час удосконалення алгоритму терапії дітей із подвійними діагнозами розладів загального розвитку (аутистичного спектра) та епілепсіями будуть враховані результати медичного моніторингу та оцінювання батьками ефективності, безпечності та суб'ективної задоволеності застосованими терапевтичними стратегіями (керівник – доктор медичних наук І.А. Марценковський, Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України,

м. Київ). У ході цієї роботи будуть розроблені проекти нормативних документів МОЗ України, методичні рекомендації, інформаційні листи, нововведення. Отримані дані також можуть бути внесені в програми післядипломної освіти психіатрів, психотерапевтів, медичних психологів, соціальних працівників, які працюють у галузі охорони психічного здоров'я.

У другому дослідженні під керівництвом доктора медичних наук І.В. Дроздової (ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», м. Дніпро) будуть розроблені інформаційні технології аналізу захворюваності/інвалідності та психокорекції життєвої перспективи молодих осіб, які мали статус дитини-інваліда; алгоритм оцінки життєвої перспективи молодих осіб, що мали статус дитини-інваліда, та шляхи поліпшення їх функціонування у соціумі, запобігання зростанню обмежень життедіяльності та збереження резервів обороноспроможності України; програми заповнення психологічно-педагогічної частини індивідуальної програми реабілітації інваліда та психологічної корекції порушень життєвої перспективи молодих осіб, які мали статус дитини-інваліда.

Також будуть розширені наявні уявлення щодо оцінки впливу особистісних особливостей, адаптивності, ідентичності та тимчасової перспективи на функціонування та обмеження життедіяльності молодих осіб, які мали статус дитини-інваліда; особливостей формування тріади мати – дитина – соціум, що поліпшують або обмежують життєву перспективу молодих осіб; підходів визначення психологічного реабілітаційного потенціалу молодих людей з урахуванням їхньої життєвої перспективи.

? Під час економічної кризи суїциdalна активність населення зростає. Чи виконуються в Україні дослідження в цьому напрямі?

– Безумовно, останніми роками ця проблема набула в нашій країні ще більшої актуальності. В нашему Інституті під керівництвом професора І.В. Лінського розроблено математичну модель суїциdalної активності населення України, що враховує соціально-економічні фактори, які впливають на її динаміку, і розпочато процес її тестування. Визначені предиктори завершення суїциdalних спроб, що утворюють такий ряд (за зниженням інформативності):

- вживання алкоголю перед суїциdalною спробою, яке забезпечує вміст етанолу в крові на рівні $>1,50$ проміле;
- вік на момент сконення спроби ≥ 50 років, чоловіча стать;
- час сконення спроби в інтервалі 03:01-15:00 і четвер або п'яниця як дні здійснення спроби.

Оцінено відносні ризики суїциdalної активності протягом року та впродовж наступного життя для осіб із різною психопатологією, а також для здорових осіб. Було доведено, що для пацієнтів із суїциdalною поведінкою за психічних розладів характерна нестабільність системи сприйняття більових відчуттів: понад 70% пацієнтів необ'єктивно оцінюють свої більові відчуття, спотворюючи їх у той чи інший бік. У хворих із суїциdalною поведінкою спостерігається помітне превалювання афективної сфери у формування сприйняття більових відчуттів, що створює передумови для імпульсивної поведінки. Встановлено, що у хворих, залежних від ПАР, аутоагресивна поведінка динамічно змінюється залежно від динаміки змін стану: інтоксикація – стан відмінні – ремісія. У пацієнтів, які не залежні від ПАР, виявлено більш значущий кореляційний зв'язок із психопатологічними порушеннями. При цьому встановлено, що існує загальний механізм аутоагресивного поводження для всіх хворих, що проявляється збільшенням порогу переносимості болю. Результати дослідження уточнюють наявні уявлення про фактори виникнення аутоагресивної поведінки у хворих із залежністю різних нозологічних груп. Виявлено деякі універсальні механізми реалізації аутоагресивної поведінки.

Отримані дані дадуть змогу прогнозувати аутоагресивну поведінку, а також запобігти їй у пацієнтів із психічними розладами на основі динамічного нагляду та вивчення сприйняття болю.

Отже, досягнення сучасної неврології та психіатрії дають змогу визначити реальні чинники та загрози формування хвороб і розробити ефективні засоби їх профілактики. Основний масив наукових розробок у неврології, психіатрії та наркології виконують у напрямах найб

ЧАС ЗМІНИТИ ЖИТТЯ



Еліфор
десвенлафаксину сукцинат

Перша лінія терапії
великого депресивного
роздаду у дорослих¹



1. N. Kennedy, W. Lam, S. McIntyre et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorders: Section 3: Pharmacological Treatment. The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie 2016, Vol. 61(9) 540-560.

Оригінальний десвенлафаксин зареєстрований в Україні під торговельною назвою Еліфор.

ЕЛІФОР (десвенлафаксин сукцинат).

Таблетки пролонгованої дії по 50 мг № 28; картонна коробка, що містить 2 біскети, по 14 таблеток у біскеті.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

Показання. Лікування великого депресивного розладу (ВДР). Протипоказання. Пациєнти з чутливістю до десвенлафаксину (алергічну, анамфаксичну) і дарсонволіду або до будь-яких допоміжних речовин у складі препарату Еліфор. Одночасне застосування інгібторів МАО або інших застосуванням з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Не слід застосовувати інгібтори МАО, призначенні для лікування психічних розладів, одночасно з десвенлафаксином або протягом 7 днів після припинення лікування десвенлафаксином. Не слід застосовувати десвенлафаксин протягом 14 днів після відведення інгібторів МАО, призначених для лікування психічних розладів. Крім того, не слід розпочинати терапію десвенлафаксином після проходження лікування плювадом або метиліновим сіном для внутрішньовеневого введення, слід збережністю застосовувати десвенлафаксин у комбінації з іншими препаратами, які можуть вплинути на систему серотонін-ергічних інтермедиаторів. Пациєнти, які отримують терапію ефедрином, повинні перебувати під контролем лікаря після лікування десвенлафаксином або внутрішньовеневим введенням, слід збережністю застосовувати десвенлафаксин у комбінації з іншими засобами, що містять десвенлафаксин або ентафаксин. Пациєнтом слід рекомендувати уникати прямого впливу алкоголя під час застосування Еліфору. Більш детально - див. інструкція. Особливості застосування. До початку лікування антидепресантами слід проводити когнітивне обстеження пасажирів з симптомами депресії для визначення, чи в них дієтічного розладу; також обстеження приступової інтенсивності психіатричного аланезу, виключаючи історію самогубства у сім'ї, близькіх родзах і депресії. Якщо було проявлено ризик приступу пасажирів, препарат слід відмінити, поступово знижуючи дозу, так швидко, як це можливо, але враховуючи, що ризик приступу може бути пов'язаний з іншими симптомами. Пасажир слід контролювати щодо виникнення серотонінового синдрому. Слід дотримуватися обережності при лікуванні хворих з уж наявністю артеріальної гіпертензії, серцево-судинними та церебро-васкулярними розладами, які можуть посилюватися з підвищеним артеріальним тискум. Еліфор слід призначати з обережністю пасажиром з епілепсією. В результаті лікування Еліфором може виникнути похитність. Для пасажирів літнього віку слід враховувати можливий обмежений нірковий кліренс Еліфору при виагничній дозі. Еліфор слід застосовувати під час вагітності, первій місяці потенційна користь для матері інтрацеровозу потенційний ризик для плода. Слід провінити рішення про застосування годування або заміну препаратору, беручи до уваги змінення препаратору для матері. Під час вагітності пасажирін слід керувати антидепресантами або іншими можливими співвідносинами побічними резефами. Безпека та ефективність для дітей не встановлені, тому препарат слід у дітей не застосовувати. Способ застосування та дози. Рекомендовані дози препаратору Еліфор становить 50 мг один раз на добу, незалежно від прийому. мк. Максимальна рекомендована доза - 100 мг на добу. Більш детально - див. інструкція. Побічні реакції. Зниження апетит, безсонія, тривога, наерозисті анорексії, зниження статевої потуги, незначні сновидння, залишковіння, головний біль, сонливість, тривога, порушення сну, парестезія, диссесія, дзвін у вухах, вертиго, тахікардія, відсутність серцевітія, прелич, позикання, нудота, сухість у роті, затир, блокування дзерен, гіпертерія, випотливість, екстремальна дигестія, ідстронна інкупація, відритість емоцій, етомлюваність, астмія, сінхія, відсутність тривоги, дратливість. Підвищення артеріального тиску, збільшення маси тіла. Більш детально - див. інструкція. Фармакологічні властивості. Десвенлафаксин є поєднанням інгібтором інкоротонового захоплення серотоніну та норадреналіну. Категорія відпуску. За різництвом. Перед використанням препаратору необхідно ознакомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційні поседження МОЗ України № ЦДА/14972/01/01, № ЦДА/14972/01/02 від 16.03.2016 р.

За додатковою інформацією звертайтесь у представництво «Фармак Емп.С.Л.» Корпорація в Україні: 03039, м. Київ, вул. Амосова, 12, тел. (044) 331-60-30.



WUKEI0216006

Patrice Boyer, Оттавский университет (Канада), Парижский университет (Франция); Cecile Viallet, Pfizer Global Research and Development (г. Париж, Франция); Eunhee Hwang, Karen A. Tourian, Pfizer (г. Колледжвиль, штат Пенсильвания, США)

Эффективность десвенлафаксина в дозе 50 мг в сутки при длительном лечении большого депрессивного расстройства: рандомизированное двойное слепое исследование

Десвенлафаксин — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, одобренный в более чем 30 странах для лечения большого депрессивного расстройства (БДР) у взрослых. Несколько двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продемонстрировали антидепрессивную эффективность десвенлафаксина в острой фазе (8 нед) в рекомендованной дозе 50 мг в сутки (P. Boyer et al., 2008; M.R. Liebowitz et al., 2008; B.W. Dunlop et al., 2011). Долгосрочная эффективность десвенлафаксина изучалась в двойном слепом рандомизированном исследовании 3-й фазы длительностью 11 мес (J.Z. Rosenthal, P. Boyer, C. Viallet et al., 2013). Пациенты, которые ответили на терапию в ходе 8-недельной открытой фазы и у которых терапевтический эффект оставался стабильным в течение 12 дополнительных недель открытого приема десвенлафаксина в дозе 50 мг в сутки, были рандомизированы для продолжения приема препарата в такой же дозе или плацебо в течение 6 мес двойной слепой фазы. Первичным критерием эффективности служило время до рецидива. В результате частота рецидивирования за двойной слепой период исследования оказалась более чем в 2 раза выше в группе плацебо, чем в группе десвенлафаксина (30,2 против 14,3% соответственно; p<0,001).

Среди пациентов, которые отвечают на терапию депрессивного эпизода и остаются в ремиссии, многие, тем не менее, испытывают резидуальные симптомы (A.A. Nierenberg et al., 2010). Поэтому клиницисты часто задаются вопросом: как на самом деле чувствуют себя пациенты, долго находящиеся на поддерживающей терапии? Для ответа на этот вопрос в данном отчете представлены дополнительные результаты вышеупомянутого исследования венлафаксина по заранее запланированным вторичным исходам, которые не освещались в первой публикации (J.Z. Rosenthal, P. Boyer, C. Viallet et al., 2013).

Популяция исследования

В исследование включали взрослых амбулаторных пациентов 18 лет и старше с первичным диагнозом БДР или повторным эпизодом БДР без психотических проявлений согласно критериям DSM-IV. Симптомы депрессии должны были присутствовать 30 и более дней до скрининга с общими оценками по рейтинговой шкале Гамильтона (HDRS-17) ≥20 баллов, по части 1 шкалы HDRS-17 (сниженное настроение) ≥2 балла, по шкале глобального клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) ≥4 баллов. Разрешалось включать пациентов с коморбидным генерализованным тревожным расстройством, паническим или социальным тревожным расстройством, если БДР был первичным диагнозом. Исключалось участие пациентов, которые когда-либо принимали десвенлафаксин или имели суицидальный риск, основанный на клиническом мнении или оценке по части 3 шкалы HDRS-17 >3 баллов.

Конечные точки эффективности

Предусмотренные протоколом исследования вторичные критерии эффективности включали оценку по HDRS-17 и 6-пунктовой подшкале HDRS-6, шкалам общего клинического впечатления CGI-I и CGI-S, а также оценку доли пациентов, у которых достигалась ремиссия (общая оценка по HDRS-17 ≤7 баллов). HDRS-6 использовалась потому, что она обладает более высокой чувствительностью к изменениям ключевых характеристик депрессии по сравнению с HDRS-17 (P. Bech et al., 2010).

Оценка влияния на здоровье

Дополнительно оценивали, как пациенты воспринимают свою продуктивность на работе, с использованием опросника WPAI (Work Productivity and Activity Impairment), а также их самочувствие по 5-пунктовому индексу Всемирной организации здравоохранения (WHO-5).

WPAI — это 6-пунктовый опросник для оценки влияния тяжести симптомов на работоспособность и повседневную активность за последние 7 дней. Оцениваются четыре показателя: абсентеизм (количество пропущенного рабочего времени), презентеизм (сниженная эффективность труда), потеря продуктивности (абсентеизм + презентеизм) и нарушения повседневной активности. Чем выше балл, тем более выражено снижение функционирования по каждому из показателей.

WHO-5 оценивает частоту пяти характеристик, описывающих позитивное эмоциональное состояние («бодрый и в хорошем настроении», «спокойный и расслабленный», «активный и энергичный», «свежий и отдохнувший», «день наполнен событиями, которые мне интересны») по шкале от 0 (никогда) до 5 (все время) за последние 2 нед. Общая оценка (от 0 до 25) вычисляется путем суммирования оценок по пяти характеристикам.

Пациенты заполняли WPAI и WHO-5 в начале исследования, через 8 и 20 нед открытого лечения, а также через 14 и 26 нед двойного слепого периода или на последнем визите, если участник выбывал досрочно.

Результаты

Из 874 включенных пациентов 548 были рандомизированы к приему плацебо (n=276) или десвенлафаксина по 50 мг в сутки (n=272) в двойной слепой период исследования. 162 пациента выбыли досрочно; в обеих группах самой частой причиной была недостаточная эффективность (плацебо: n=67, десвенлафаксин: n=33). За двойной слепой период 57,2% пациентов группы плацебо и 54,4% пациентов группы десвенлафаксина сообщали о побочных эффектах.

Общее клиническое впечатление

В открытую фазу средние оценки по CGI-S улучшились с исходной 4,48 (SD 0,58) балла до 2,26 (1,11) балла на 8-й неделе. Затем они сохранялись всю фазу стабилизации открытого периода, со средней оценкой 1,68 (0,87) балла на 20-й неделе. На протяжении двойного слепого периода оценки по CGI-S преимущественно не изменились в группе десвенлафаксина, но достоверно повысились в группе плацебо, начиная с 3-й недели двойной слепой фазы. По завершению двойной слепой фазы (26-я неделя) скорректированный средний прирост по шкале CGI-S по сравнению с исходной оценкой в начале двойной слепой фазы был достоверно больше в группе плацебо, чем в группе десвенлафаксина (p<0,001).

На 8-й неделе открытой фазы 55 и 27,7% пациентов имели оценку по CGI-I 1 (очень значительное улучшение) или 2 (значительное улучшение) соответственно (рис. 2). По завершению фазы стабилизации (20-я неделя) доля пациентов с такими оценками составила 77,5 и 16,1% соответственно. В конце двойной слепой фазы (20-я неделя) 78,1% пациентов группы десвенлафаксина и 57,1% пациентов группы плацебо имели оценки по CGI-I от 1 до 4. Пропорции пациентов с оценками 5 (минимальное ухудшение), 6 (значительное ухудшение) или 7 (очень значительное ухудшение) были выше в группе плацебо, чем в группе десвенлафаксина (p<0,001).

WPAI

Во время открытой фазы наблюдалось улучшение во всех четырех доменах WPAI (абсентеизм, презентеизм, потеря продуктивности и нарушения повседневной активности). На 8-й неделе открытой фазы наибольшее среднее изменение по сравнению с исходным отмечалось в домене нарушений активности: -31,0 (30,5) балла. Эти улучшения сохранялись на протяжении всей фазы стабилизации открытого периода. В ходе двойной слепой фазы достоверное превосходство десвенлафаксина над плацебо отмечалось на 14-й и 26-й неделях в доменах презентеизма, потери продуктивности и нарушения активности (для всех сравнений p≤0,041), но не в домене абсентеизма.

WHO-5

На протяжении открытой фазы оценки самочувствия по WHO-5 улучшались и удерживались: среднее изменение от исходного составило +8,35 (6,25) на 8-й неделе и +10,65 (6,20) на 20-й неделе. В ходе двойной слепой фазы достоверное превосходство десвенлафаксина над плацебо отмечалось на 14-й и 26-й неделях (для обоих сравнений p<0,001). Средняя оценка по WHO-5 снизилась по сравнению с исходной в начале двойной слепой фазы в группе плацебо, но практически не изменилась к 26-й неделе в группе десвенлафаксина.

Обсуждение и выводы

Представленные здесь вторичные результаты исследования долгосрочной эффективности десвенлафаксина дополняют данные первичного анализа о снижении частоты рецидивов БДР и демонстрируют, что продолжение терапии за рамки 20 нед открытой фазы сопровождалось удержанием положительных эффектов в отношении симптомов депрессии и функциональных исходов по сравнению с плацебо.

Снижение продуктивности труда является главным функциональным нарушением, присущим БДР, и приводит к потере примерно 27 рабочих дней в год на одного пациента вследствие презентеизма и абсентеизма (R.C. Kessler et al., 2006). Результаты, полученные по опроснику трудоспособности WPAI, указывают на то, что пациенты группы плацебо продолжали ходить на работу, но их функционирование как на рабочем месте, так и при выполнении повседневных задач снижалось в ходе двойного слепого периода лечения, в то время как у пациентов, которые принимали десвенлафаксин, продуктивность, достигнутая за 20 нед открытой фазы терапии, сохранялась и в дальнейшем.

Индекс WHO-5 показал достоверное снижение самооценок самочувствия у пациентов группы плацебо в ходе двойной слепой фазы исследования по сравнению с участниками, которые продолжали принимать десвенлафаксин. В группе десвенлафаксина положительные результаты в эмоциональной сфере, достигнутые в начале двойной слепой фазы, практически не изменились.

Таким образом, антидепрессивная эффективность десвенлафаксина в дозе 50 мг в сутки сохранялась у пациентов, которые продолжали прием препарата дополнительно 6 мес после достижения стабильного терапевтического ответа, в то время как у пациентов группы плацебо наблюдалось усиление симптомов депрессии. Кроме того, продленная терапия десвенлафаксином в ходе двойной слепой фазы длительностью 6 мес способствовала удержанию положительных результатов по шкалам самочувствия и функционирования.

Prim Care Companion CNS Disord. 2015; 17 (4):
10.4088/PCC.14m01711.

Сокращенный перевод с англ. Дмитрия Молчанова

11 апреля – Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, являющееся дофаминозависимой патологией нейродегенеративного генеза. БП рассматривают как ассоциированную с возрастом патологию, и в связи с постарением населения планеты ее распространенность постепенно увеличивается во всех странах мира.

11 апреля – Всемирный день борьбы с БП. В этот день нам напоминают, что рядом находятся люди, для которых радость от стремительной ходьбы, танцев, подвижных игр с детьми и внуками уже недоступна. Эти люди нуждаются в моральной и физической поддержке и понимании, насколько тяжелодается им каждое движение. Есть в нашей стране врачи-энтузиасты, которые помнят об этом каждый день, ведь они посвятили изучению БП всю свою жизнь и продолжают вкладывать силы и знания в развитие новых методов диагностики и лечения. **Заведующая отделом клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы с Центром паркинсонизма Института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, президент Украинской ассоциации по борьбе с паркинсонизмом, доктор медицинских наук, профессор Ирина Николаевна Карабань – один из таких специалистов, и настоящее интервью посвящено актуальным вопросам в области ведения пациентов с БП.**

Какова распространенность БП в Украине в настоящее время?

– Согласно данным эпидемиологических исследований распространенность БП в Украине соответствует таковой в других странах мира – в среднем 140 случаев на 100 тыс. населения. По данным Министерства здравоохранения Украины, этот показатель значительно ниже – 60-70 случаев на 100 тыс. населения, и только в некоторых городах Украины официальные статистические данные приближаются к реалиям – в Виннице, Харькове, Львове, Одессе. Увеличение распространенности БП связано как с постарением населения, так и с повышением уровня заболеваемости среди лиц среднего возраста. Сегодня мы все чаще сталкиваемся со случаями клинической манифестации БП в возрасте 40 лет и даже иногда наблюдаем 30-летних пациентов. БП при адекватном лечении не влияет на продолжительность жизни, но приводит к стойкой утрате трудоспособности и резкому снижению качества жизни. Данное заболевание будет в дальнейшем вносить еще более значимый вклад в структуру причин ранней инвалидности и нетрудоспособности, а количество пациентов, нуждающихся в дорогостоящем лечении на протяжении многих десятилетий, будет неуклонно возрастать. Ожидается, что к 2020 году количество больных БП во всем мире увеличится до 9 млн. Поэтому задачей исследователей в данной области является интенсивная разработка и внедрение инновационных методов ранней диагностики и лечения БП.

В каких случаях врач должен заподозрить, что пациент нуждается в специальных исследованиях для подтверждения или исключения диагноза БП?

– Это один из наиболее сложных вопросов, поскольку БП – гетерогенное прогрессирующее, многофакториальное заболевание со множеством граней и клинических проявлений, которые на первых этапах имеют неспецифический характер. Согласно концепции Н. Braak БП характеризуется восходящим типом нейродегенеративного процесса – от каудальных отделов ствола мозга к коре больших полушарий и включает шесть стадий. Лишь спустя несколько лет после начала развития патологического процесса в каудальных отделах ствола мозга и обонятельных луковицах происходит поражение нейронов черной субстанции, что обуславливает появление двигательных нарушений.

Продромальный период БП может быть очень длительным – до 10-15 лет. В течение этого времени пациенты, как правило, посещают большое количество врачей с жалобами на немоторные расстройства. Ранее других проявляется ольфакторная дисфункция – ухудшение дифференциации и идентификации запахов вследствие дегенерации DA-нейронов обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра. К этому симптуму нередко присоединяются признаки автономной дисфункции – ортостатическая гипотензия, общая слабость, констipation, дисфункция мочевого пузыря, гастроинтестинальные расстройства. Ольфакторная и автономная дисфункции характерны для I стадии БП по Н. Braak. На II стадии происходит вовлечение в патологический процесс ядер ствола мозга, которые контролируют аффективную сферу (чувства, эмоции), вегетативные функции, цикл сна и бодрствования, и БП может проявляться расстройством поведения в fazu сна с быстрыми движениями глаз, когнитивными и другими нервно-психическими расстройствами. Кроме того, могут появляться признаки депрессии. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не определен какой-то один универсальный, доступный и общепризнанный ранний диагностический биомаркер БП. Использовать же широко дорогостоящие нейровизуализационные методики (позитронно-эмиссионную томографию – ПЭТ, сцинтиграфию, транскраниальную сонографию) на ранних этапах развития БП нецелесообразно. Поэтому диагностика БП на премоторной стадии крайне затруднена. Однако признаки ольфакторной дисфункции помогают в дальнейшем, на более продвинутых стадиях провести дифференциальную диагностику БП с синдромом паркинсонизма при других нейродегенеративных заболеваниях.

Наличие в анамнезе вышеперечисленных немоторных маркеров – это повод задуматься о возможном диагнозе БП на этапе появления первых моторных нарушений, то есть на I-II стадии заболевания. Самыми ранними симптомами являются повышение мышечного тонуса и замедление походки. К сожалению, врачи и пациенты редко акцентируют внимание на этих нарушениях, ссылаясь на возраст или корешковые болевые симптомы. Как правило, от момента появления первых двигательных расстройств до установления диагноза БП проходит еще несколько лет, в течение которых больной мог бы уже получать терапию, что замедлило бы переход к следующей стадии.

Какие доступные диагностические методики можно использовать у пациентов с подозрением на БП на ранних стадиях развития заболевания?

– На этих этапах можно оценить, например, биоэлектрическую активность мышц с помощью электромиографии. Кроме того, используя объективные количественные шкалы, можно оценить утомляемость (Parkinson Fatigue Scale 16 – PFS-16), нарушения сна (Parkinson's Disease Sleep Scale – PDSS), двигательные нарушения (United Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS).

Как в дальнейшем разворачивается клиническая картина БП и какие критерии служат основанием для подтверждения диагноза?

– Постепенно усиливается гипокинезия, мышечная ригидность и появляется трепор покоя – это классическая триада БП. На более поздних стадиях присоединяется четвертый симптом – постуральная неустойчивость. Критерии, подтверждающие диагноз БП, были предложены Английским банком мозга в 1992 году. Это одностороннее начало, трепор покоя, прогредиентное течение, асимметрия симптоматики, высокая эффективность препаратов леводопы, хорея, индуцированная леводопой, ответ на леводопу в течение 5 лет или более, течение заболевания на протяжении 10 лет и более. Диагноз БП может быть установлен при наличии не менее трех из вышеперечисленных признаков в сочетании с паркинсоническим синдромом, в структуре которого, помимо классических четырех симптомов, отмечаются своеобразные нарушения позы («поза просителя», «поза манекена»), походки (микробазия, брадибазия, топтание на месте), замедленный старт-рефлекс, изменения речи (монотонность, бради- и полилалия, дисфония, затухающая тремолирующая речь), когнитивные нарушения.



И.Н. Карабань

Какие методы диагностики рекомендованы к использованию на более поздних стадиях БП и может ли диагноз БП быть установлен или исключен в обычном стационарном неврологическом отделении?

– Наиболее информативными в диагностике БП являются ПЭТ, транскраниальная сонография, сцинтиграфия. Обязательно используется также клинический леводопа-тест. Но необходимо особо обратить внимание врачей на то, что для экспертного установления или исключения диагноза БП пациентов следует направлять в специализированный центр, где работают неврологи-паркинсонологи с многолетним опытом. В Украине роль такого научно-практического центра выполняет отдел клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы с Центром паркинсонизма Института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины. Через наш центр проходят ежегодно тысячи пациентов: как те, кто не получал патогенетического лечения много лет, несмотря на наличие симптомов, так и те, кому диагноз БП был установлен ошибочно. Помимо колossalных научных и практических знаний и опыта, специалисты нашего отделения обладают профессиональной интуицией, которая появляется только при постоянной работе с непрекращающимся потоком пациентов, ведь у нас под диспансерным наблюдением находятся более 30 тыс. больных БП. Конечно же, в регионах есть высокопрофессиональные неврологи, умеющие распознавать БП и проводить дифференциальную диагностику, однако даже в этих случаях подбор терапии и последующее диспансерное наблюдение за больными целесообразно осуществлять в специализированном центре. Лечение БП требует тщательного выбора препаратов, титрации доз, оценки их переносимости и ответа на терапию в динамике.

Какие методы ранней диагностики БП, находящиеся в разработке, являются, на Ваш взгляд, перспективными?

– Одним из перспективных направлений ранней диагностики БП является определение длины гетерохроматиновых структур на концах хромосом – теломер – в клетках buccalного эпителия. Короткие теломеры, которые образуются в результате разрывов двойной нити ДНК и недорепликации, вызывают остановку клеточного цикла и, как следствие, клеточное старение и апоптоз. Эрозия теломер служит важным механизмом регуляции процессов старения, а теломерная ДНК и теломерные белки вовлечены в патогенез некоторых заболеваний человека, в том числе БП. В нашем институте было проведено исследование, результаты которого позволяют предположить, что меньшая длина теломер

в клетках буккального эпителия может быть следствием оксидативного стресса и показатель длины теломер может использоваться в качестве маркера БП на ранних этапах заболевания. Однако длина теломер в клетках крови непригодна для использования в качестве маркера БП (А.К. Коляда, А.М. Вайсерман, Д.С. Красненков, Н.В. Карабань).

Еще один инновационный метод ранней диагностики БП, который пока что используется только в клинических исследованиях, — определение уровня альфа-синуклеина и/или его агрегатов в мозге, крови, коже и цереброспинальной жидкости. Формирование нейротоксических агрегатов небольшого нейронального белка альфа-синуклеина рассматривается в качестве основного патогенетического звена БП, поэтому сегодня пристальное внимание уделяется исследованию факторов, влияющих на формирование агрегатов альфа-синуклеина, и изучению роли посттрансляционной модификации этого белка в регуляции его функций и метаболизма.

В качестве потенциального биомаркера БП рассматривается также снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Таким образом, сегодня большое внимание уделяется разработке методов диагностики БП на ранних стадиях и внедрению в практику способов выявления латентных форм заболевания, его клинических, биохимических, инструментальных, генетических биомаркеров. Представляется целесообразным поиск комплекса различных показателей, в совокупности отражающих степень дисрегуляции нейромедиаторного метаболизма, ассоциированного с БП.

Внедрение методов ранней диагностики БП в клиническую неврологию и перспективы своевременного начала патогенетической терапии дают надежду на то, что в будущем можно будет кардинально влиять на качество жизни пациентов с данным заболеванием, сохраняя его на удовлетворительном уровне многие годы.

Каковы основные направления и цели в лечении БП?

— Лечение БП направлено на компенсацию дофаминового дефицита и его последствий, замедление прогрессирования заболевания (сохранение и защиту дофаминовых нейронов), активацию восстановительных процессов и стимуляцию синтеза дофамина. Главными целями лечения БП являются повышение качества жизни пациентов и увеличение времени до перехода заболевания на более продвинутые стадии. Именно последний фактор в значительной степени влияет на прогноз больных.

В настоящее время в арсенале паркинсонологов — широкий спектр препаратов для терапии БП, специфически влияющих на нейрохимические процессы в мозге и имеющие различные топографические точки приложения своего действия. Выбор препарата на первом этапе лечения зависит от многих факторов: стадии заболевания, жалоб пациента, его возраста, симптомов, профессиональной деятельности. Согласно современным рекомендациям на первом этапе лечения БП следует назначать агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы моноамиоксидазы-В (МАО-В), блокаторы глутаматных рецепторов. В последующем в схему лечения включается биологический предшественник дофамина леводопа как заместительная терапия.

АДР, ингибиторы МАО-В и леводопа имеют наиболее убедительные доказательные данные в области терапии БП. Однако в ряде ситуаций леводопу можно

применять уже с первых шагов лечения: например, у пожилых больных, у пациентов, чья профессия связана с усиленной интеллектуальной деятельностью или требует хорошей моторики рук.

На протяжении долгого времени велись дискуссии о том, в какие сроки лучше назначать препараты леводопы, имеющие ряд серьезных побочных эффектов, давление которых требует назначения дополнительных лекарственных средств. Однако на сегодня альтернативы леводопе не существует, и на протяжении многих лет этот препарат по-прежнему остается золотым стандартом в лечении БП. Эффективным способом профилактики периферических побочных эффектов леводопы (тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия) является применение препаратов

с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы (например, карбидопой). Данный подход препятствует окислительному метаболизму леводопы в периферических тканях, в результате больше леводопы проникает через гематоэнцефалический барьер и достигает мишени — дофаминергических синапсов.

Выбор оптимальной дозы и кратности приема леводопы зависит от индивидуальной чувствительности и от возраста пациента: до 50 лет леводопу назначают в дозе до 200 мг, в период 50–59 лет — в дозе до 400 мг, в возрасте 60–69 лет — до 500 мг. Оптимальной индивидуальной дозой считается та, при которой наступает максимально возможная коррекция симптомов паркинсонизма, но не возникает побочных эффектов.

Какие критерии служат основанием для коррекции терапии БП?

— На фоне приема препаратов леводопы врачи рано или поздно сталкиваются с феноменом «истощения дозы» и необходимостью ее повышения. Определить этот момент можно только при тщательном наблюдении, результаты которого будут свидетельствовать об ухудшении симптоматики и появлении моторных флюктуаций. Если же усугубление симптомов паркинсонизма происходит на фоне применения максимально переносимой дозы леводопы, то следует использовать современные методы потенцирования

Продолжение на стр. 34.

Для пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и феноменом истощения дозы при терапии леводопой

Сталево®

надежное партнерство с долгосрочной эффективностью*

Начните Сталево пациентам с БП при первых признаках феномена истощения дозы*



Единственная терапия леводопой, которая обеспечивает гибкость дозирования за счет наличия 4 взаимодополняющих дозировок:

50 мг

100 мг

150 мг

200 мг



ИНФОРМАЦИОННИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДІЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ І ВРАЧЕЙ, А ТАКЖЕ ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕННЯ НА СЕМИНАРІХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СІМПОЗІУМАХ ПО МЕДІЦИНСЬКОЙ ТЕМАТИКІ. НЕ ЯВЛЯЄТЬСЯ РЕКЛАМОЮ. ДЕТАЛЬНУЮ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНО ПОЛУЧИТИ У МЕДІЦИНСКОГО ПРЕДСТАВІТЕЛЯ ОРИОН КОРПОРЕЙШН И В ІНСТРУКЦІЇ ПО МЕДІЦИНСКУМУ ПРИМЕНЕННЮ.

* Brooks DJ, Leinonen M, Kuoppamäki M, Nissinen H. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDC and entacapone in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm. 2008 Jun;115(6):843-9.



ОРИОН КОРПОРЕЙШН
Орионніте, 1
02200 Эспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

ПРЕДСТАВІТЕЛЬСТВО В УКРАЇНІ
04116, Київ, ул. Шолуденко 3, офіс 309.
Тел.: +380 44 230 4721.
Факс: +380 44 230 4722
email: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua



Сталево®
(леводопа, карбидопа и антикан) таблетки
Долгосрочная эффективность
Р.Н.: UA/1919/01/01, UA/1919/01/02, UA/1919/01/03, UA/1919/01/04

11 апреля – Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона

Продолжение. Начало на стр. 33.

эффекта препарата и обеспечения постоянной дофаминергической стимуляции. Потенцирование эффекта леводопы можно обеспечить, например, с помощью применения АДР. Для осуществления постоянной дофаминергической стимуляции найдены способы изменения системного пути введения леводопы и АДР: интраподенальная, подкожное (апоморфиновая помпа) и трансдермальное введение в постоянном непульсирующем режиме. Эти методы помогают обеспечивать постоянную концентрацию леводопы в кишечнике и крови у больных с тяжелыми формами БП. Пользу могут принести манипуляции с дозой, временем и кратностью приема леводопы (более дробное и частое применение препарата, прием натощак); в определенных ситуациях целесообразно использовать формы леводопы с контролируемым высвобождением, а также быстрорастворимую, диспергируемую форму комбинации леводопы и бенсеразида.

Эффективным способом преодоления феномена «истощения дозы» является дополнительное ингибирование периферического метаболизма леводопы путем сочетанного применения с ингибитором фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). Фермент КОМТ осуществляет метилирование как предшественника дофамина леводопы, так и самого дофамина, что приводит к прекращению их участия в осуществлении функций дофаминергических нейронов. Ингибиторы КОМТ способны повышать как уровень эндогенного дофамина, так и синтез дофамина из леводопы. В клинической практике используют ингибитор КОМТ периферического действия энтакапон. Эффективная однократная доза энтакапона составляет 200 мг, среднесуточная — от 600 до 1200 мг. Энтакапон оказывает положительное влияние на моторные флюктуации, особенно при «истощении дозы» леводопы. Учитывая, что пациентам с БП приходится принимать одновременно несколько препаратов, влияющих на многообразную симптоматику, целесообразно при возможности назначать комбинации лекарственных средств. Сегодня есть возможность применять трехкомпонентный препарат, включающий леводопу, карбидопу и энтакапон (Сталево), что позволяет облегчить борьбу с леводопа-индуцированными флюктуациями. Существуют данные о том, что раннее назначение этой комбинации способствует предотвращению либо увеличению периода до наступления осложнений терапии леводопой.

Как правильно переводить пациентов с БП на фиксированную тройную комбинацию леводопы, карбидопы и энтакапона?

— Это очень сложный и тонкий процесс, поскольку сразу переводить на тройную комбинацию нельзя. Необходимо предварительное, очень медленное и осторожное изменение схемы предшествующей леводопа-терапии, что требует высокого профессионализма врача, практических навыков и опыта.

Подготовила Наталья Очеретянская

3

? Немедикаментозные методы реабилитации играют важную роль при ведении пациентов с БП. Расскажите, пожалуйста, об опыте использования таких методов, который наработан в Центре паркинсонизма.

— Действительно, немедикаментозная терапия также очень важна для наших пациентов, и при регулярном выполнении двигательных реабилитационных мероприятий мы наблюдаем очень хорошие результаты.

К таким мероприятиям относится правильно организованная лечебная физкультура, помогающая преодолевать скованность и нарушения равновесия; компьютерные программы и технологии виртуальной реальности, тренажеры, обладающие низким сопротивлением. Конечно, в нашем центре нет таких высокотехнологичных аппаратов, как в западных клиниках, но использование любых возможностей и даже самых малозатратных методов творит чудеса.

Методом, способствующим повышению эффективности медикаментозной терапии, является лазерная физиотерапия, с помощью которой можно воздействовать на периферические депо дофамина. В нашем центре есть также тренажер мотомед для тренировки синхронных движений пораженной и не-пораженной сторон тела, а также тренажер для улучшения ритма походки. Кроме того, в Центре паркинсонизма на протяжении нескольких лет проводятся занятия танцами по методике, специально разработанной профессиональным хореографом. Занятия направлены на развитие пластики, координации, на болевой контроль. К сожалению, не все пациенты соглашаются на участие в уроках танцев: для этого необходим позитивный настрой, позволяющий не стесняться своего заболевания и своих движений. Отмечу также, что течение заболевания во многом зависит от домашней обстановки, поддержки родственников, отношений в семье — об этом свидетельствует наш многолетний опыт наблюдения за больными БП. И мы всегда обращаем на это внимание близких людей наших пациентов, напоминаем о важности совместной работы для поддержания качества жизни. Мы стремимся к тому, чтобы после лечения в нашем отделении пациенты уходили не с ощущением вынесенного приговора, а с убеждением в необходимости и эффективности дальнейшей борьбы с заболеванием. Важно также объяснять пациентам, что они должны стремиться жить обычной жизнью, насколько это возможно, принять себя такими, какие они есть, и не стесняться своей симптоматики. Пожалуй, это — одна из самых трудных задач, ведь наше общество еще не совсем готово воспринимать тяжелых инвалидов как обычных людей, которым важно чувствовать себя частью социума и получать такие же удовольствия и радости, как и здоровые люди. Сегодня в нашей стране делаются только первые шаги, чтобы изменить ситуацию, и каждый из нас должен поучаствовать в этом в силу своих возможностей.

*Передплатна з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрінши»!
За передплатними індексами:*

Здоров'я України

**«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХІ СТОРІЧЧЯ»**

35272

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»**

89326

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»**

37632

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»**

37635

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»**

37639

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»**

37633

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМОТЕРАПІЯ»**

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

37638

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РІНОЛАРІНГОЛОГІЯ»**

37631

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»**

86683

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»**

49561

**НАШ САЙТ:
*www.health-ua.com***

*Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року*

*У середньому
понад 8000
відвідувань
на день*

Оптимальная терапевтическая тактика при лечении боли в спине

По материалам зимней школы Украинской ассоциации по изучению боли (23-25 февраля, г. Яремче)

Боль в спине — одна из наиболее актуальных проблем в неврологии и одна из самых частых причин обращений за медицинской помощью в амбулаторной практике. Боль в спине широко распространена среди лиц трудоспособного возраста, поэтому от того, насколько эффективным будет ее лечение, зависит возможность быстрого восстановления пациентов и их возвращения к обычной активной деятельности. Эффективность купирования боли в спине во многом зависит от правильного выбора терапии, что, в свою очередь, возможно только при понимании этиопатогенетической природы болевого синдрома.



Данную проблему осветил в своем докладе, посвященном ведению пациентов с миофасциальным болевым синдромом (МФБС), президент Украинской ассоциации по изучению боли, доктор медицинских наук, профессор Игорь Владимирович Романенко (ГУ «Луганский государственный медицинский университет»).

— Известно, что боль в спине в большинстве случаев является неспецифической (суставно-мышечной) и связана с функциональными и дистрофическими изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата.

Сложные нейрофизиологические механизмы формирования болевого синдрома еще не до конца изучены, но в настоящее время выделяют три типа боли: ноцицептивная, нейропатическая и дисфункциональная, хотя чаще всего боль имеет смешанный характер. Принципы лечения боли базируются на оценке интенсивности, определении типа боли и механизма ее развития. Это очень важно для правильного подбора терапии, которая может быть комбинированной для одновременного воздействия на все компоненты болевого синдрома.

Значительную проблему представляет хронизация боли вследствие центральной или периферической сенситизации и дезингибции.

Следует отметить, что периферическая сенситизация характеризуется повышением чувствительности ноцицепторов к воздействию медиаторов воспаления. Всплеск активности периферических ноцицепторов, вызванный травмой или повреждением, провоцирует повышенную возбудимость центральных нейронов. Происходит центральная сенситизация, то есть повышение возбудимости нейронов в центральной нервной системе, в первую очередь в задних рогах спинного мозга (СМ), вследствие чего «нормальные» по интенсивности стимулы вызывают аномальный ответ. Центральная и периферическая сенситизация условно подразделяются на две фазы: кратковременную раннюю фазу немедленного ответа и позднюю с медленным началом, но более длительную.

В поздней фазе возникает стойкая болевая импульсация, которая проводится тонкими немиеллизированными волокнами и сопровождается рефлекторной мышечно-тонической реакцией. При длительном нахождении мышцы в состоянии спазма формируются сначала латентные, а затем и активные триггерные точки (ТТ). Миофасциальные ТТ содержат множественные локусы сенситизации, и при нажатии на них появляется резкая болезненность в самой точке и отдаленно — в отраженной зоне. Спазмированные мышцы становятся источником дополнительной ноцицептивной импульсации и являются вторичным источником боли. Таким образом, формируется замкнутый порочный круг: боль — мышечный спазм — боль.

Хроническую боль в спине, сопровождающуюся болезненным мышечным спазмом вертеброгенных рефлекторных зон, рассматривают в рамках мышечно-тонических синдромов и МФБС.

МФБС — это хронический болевой синдром, который, как правило, является проявлением первичной дисфункции миофасциальных тканей. При МФБС локальная боль в покое не испытывается и провоцируется давлением или растяжением мышцы, которая при пальпации имеет обычную консистенцию и не укорочена. Как правило, боль — тянущая и ощущается по всей длине мышцы при наличии локального мышечного гипертонуса.

МФБС возникает вследствие длительного пребывания в нефизиологической позе, перегрузке нетренированных мышц, а также заболеваний органов пищеварения и малого таза.

МФБС можно рассматривать как первичный патологический процесс (в результате биомеханических нарушений, приведших к изменению двигательного стереотипа) или вторичный (возникший на фоне любого системного заболевания).

Важно понимать, что локально возникший МФБС может быть только частью какого-то единого биомеханического процесса. Часто боль, ощущаемая в одном месте, обусловлена перегрузкой в этом регионе (саногенетически значимый регион), является следствием нарушений и «слабости» мышц в другом отделе опорно-двигательного аппарата (патогенетически значимый регион). Поэтому очень важным моментом является выявление и оценка биомеханических нарушений во всех отделах опорно-двигательной системы.

К международным диагностическим критериям МФБС относят «большие» (необходимо наличие всех пяти) и «малые» (необходимо наличие одного из трех) критерии. К «большим» критериям относятся: 1) жалобы на локальную или региональную боль; 2) ограничение объема движений; 3) пальпируемый «тугой» тяж в мышце; 4) участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа — ТТ; 5) характерная зона отраженной боли для данной пораженной мышцы.

«Малые» критерии включают: 1) воспроизведимость боли при стимуляции ТТ; 2) вздрагивание при пальпации ТТ пораженной мышцы; 3) уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы (Д. Тревелл и Д. Симонс, 1989).

При осмотре пациента необходимо обращать внимание на возрастные нейродистрофические изменения (аномалии развития, асимметрии тела, особенности осанки), а также определять его локомоторную функцию (специфику ходьбы, выраженность физиологических изгибов позвоночника, наличие анталгического сколиоза). Во время диагностики МФБС необходимо установить локализацию боли, ее тип, интенсивность и длительность. При этом важно провести оценку площади болевых ощущений, что приобретает

особое значение при психогенной генерализованной боли, когда площадь болевых ощущений не всегда соответствует интенсивности.

Важное значение в постановке диагноза МФБС имеет правильная процедура пальпации мышц и соблюдение следующих правил: 1) деликатность; 2) постепенное, медленное и осторожное погружение в мышцу; 3) проведение исследования теплыми руками и в теплом помещении; 4) удобное, не вызывающее напряжения и утомления положение врача и пациента.

Взаимосвязь болевого синдрома и мышечно-тонического дисбаланса с формированием МФБС обуславливает необходимость целостного и мультидисциплинарного подхода к решению данной проблемы.

Медикаментозное лечение МФБС включает коррекцию факторов риска хронизации болевого синдрома, адекватное обезболивание и устранение мышечного тонуса.

Данные литературы и клинический опыт свидетельствуют о том, что при лечении пациентов с МФБС наиболее эффективным методом является комбинированная медикаментозная терапия с использованием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и миорелаксантов центрального действия. Данный подход позволяет одновременно воздействовать на несколько важных компонентов боли, в том числе эффективно устранить мышечный спазм. В результате сокращаются сроки лечения и уменьшается риск развития побочных эффектов НПВС за счет снижения дозы последних.

! Одним из представителей группы центральных миорелаксантов является тизанидин (Тизалуд, ПАО «Киевский витаминный завод»).

Тизанидин (Тизалуд) выпускается в таблетках по 2 и 4 мг и применяется при наличии следующих показаний:

- болезненный мышечный спазм;
- спастичность вследствие рассеянного склероза;
- спастичность вследствие поражений СМ;
- спастичность вследствие поражений головного мозга.

Длительность терапии зависит от динамики мышечно-тонических и болевых симптомов. При острой боли мышечного генеза длительность приема препарата составляет от 1 до 2-3 нед. При хронических болевых синдромах может потребоваться более длительный курс, который определяется индивидуально и в среднем составляет от 3-6 нед.

Тизанидин воздействует на механизм, непосредственно отвечающий за возникновение мышечного тонуса, то есть подавляет высвобождение медиаторных аминокислот (глутаминовой, аспарагиновой), которые стимулируют рецепторы к N-метил-D-аспартату. Вследствие этого происходит блокирование проведения и прекращения болевого импульса на уровне задних рогов СМ за счет угнетения функции вставочных нейронов. Замедление полисинаптических рефлексов СМ, ответственных за гипертонус мышц, вызывает расслабление сгибательной и разгибательной мускулатуры и, как следствие, устранение болезненных мышечных спазмов.

Клиническое действие тизанидина проявляется в снижении сопротивления пассивным движениям, уменьшении мышечного тонуса, увеличении силы произвольных сокращений мышц. Важно, что при этом тизанидин не оказывает влияния на нейромышечную передачу. Препарат также обладает умеренно выраженным аналгезирующим эффектом за счет уменьшения высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге.

Таким образом, использование тизанидина в комплексной терапии МФБС обеспечивает быструю регрессию мышечного спазма и вносит большой вклад в прерывание хронизации боли. Ряд дополнительных полезных эффектов, таких как предотвращение формирования контрактур, улучшение функций опорно-двигательного аппарата, облегчение проведения реабилитационных мероприятий, свидетельствуют в пользу такого подхода, который будет способствовать сохранению трудоспособности пациентов с МФБС.

Подготовила Людмила Онищук



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

John E. Harrison, Метис Когнишн Лімітед, Кілмінгтон Коммон (Великобританія); Центр Альшгеймера, медичний центр Амстердамського свободного університета (Нідерланди); Soren Lophaven, Christina K. Olsen, Лундбек (г. Копенгаген, Данія)

Какие когнитивные домены улучшаются под влиянием терапии вортиоксетином?

Введение

Симптомы когнитивной дисфункции, такие как трудности мышления, концентрации или принятия решений, длительное время считались характерной чертой большого депрессивного расстройства (БДР) и одними из наиболее постоянных симптомов как при текущем эпизоде БДР, так и в фазе ремиссии [4]. Объективное тестирование когнитивных функций показывает, что вышеупомянутые нарушения являются ранними признаками БДР и их выраженность достигает клинически значимого уровня [13]. Хорошо известно, что способность к выполнению когнитивных тестов снижается в острой фазе БДР [8, 15, 20]. Страдают все основные когнитивные домены, включая исполнительное функционирование, внимание, обучаемость и память. Когнитивная дисфункция существует и при первых эпизодах депрессии, и при повторных, и при депрессии в пожилом возрасте [4, 13, 24]. Также доказано, что с каждым повторным эпизодом БДР когнитивный дефицит прогрессирует. Более того, у некоторых пациентов дисфункция сохраняется даже после достижения ремиссии БДР [11].

Стандартные когнитивные тесты составляются таким образом, чтобы их результаты максимально ассоциировались с функциональными исходами [5]. Кодировочные тесты, такие как тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST [23]), отражают координацию и скорость процессов распознавания, сопоставления и моторных действий и чувствительны к выявлению широкого спектра нарушений развития и клинических состояний. Эти параметры часто трактуются как простые показатели скорости обработки информации. Однако успешное выполнение DSST также во многом зависит от функциональной интеграции праксиса, рабочей памяти и навыков удержания внимания. DSST был выбран в качестве теста исполнительной функции для применения у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [6], а также недавно был одобрен в качестве хронометрированного метода оценки исполнительной функции Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

Лечение вортиоксетином улучшало результаты выполнения DSST пожилыми пациентами с БДР [12] и пациентами в возрасте 18–65 лет с БДР [14, 17]. С целью определения домена (доменов) когнитивных функций, которые были нарушены, мы использовали дополнительные тесты специфических когнитивных навыков во втором исследовании [17]. Целью данного апостериорного анализа было оценить эффективность лечения вортиоксетином в дозе 10 или 20 мг/сут через 1 и 8 нед в отношении когнитивных доменов исполнительной функции, внимания / скорости обработки информации и памяти.

Методы

Пациенты

В общей сложности 602 пациента 18–65 лет с БДР в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (NCT01422213) распределялись в соотношении 1:1:1 в три группы: вортиоксетин 10 мг/сут, вортиоксетин 20 мг/сут или плацебо [17]. Двойная слепая фаза лечения длилась 8 нед. Пациенты, рандомизированные в группу приема вортиоксетина 20 мг/сут, проходили этап титрации дозы, поэтому в первую неделю принимали препарат в дозе 10 мг/сут. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинской декларации. Локальные этические комитеты одобрили дизайн исследования, все пациенты дали письменное информированное согласие на участие.

Статистический анализ

Для оценки когнитивных функций исходно, а также через 1 и 8 нед терапии использовались следующие девять показателей:

1. Количество правильно названных символов в тесте DSST.
2. Результаты слухового верbalного теста обучения Рея (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) — немедленное воспроизведение для попыток с 1 по 3 из списка А.
3. Отсроченное воспроизведение в тесте RAVLT.
4. Время до завершения теста последовательных соединений (Trail Making Test, TMT), части А.
5. Время до завершения теста TMT, части В.
6. Время до завершения теста Струпа с конгруэнтными стимулами.
7. Время до завершения теста Струпа с неконгруэнтными стимулами.
8. Среднее время задержки правильного ответа в простом тесте на реакцию (Simple Reaction Time test, SRT).
9. Среднее время задержки правильного ответа в тесте на реакцию с выбором (Choice Reaction Time test, CRT).

Результаты

Когнитивные домены, которые оценивались по девяти показателям в этом исследовании, показаны на рисунке 1.

На первой неделе вортиоксетин в дозе 10 мг/сут достоверно по сравнению с плацебо улучшал:

- исполнительную функцию, стандартизованное композитное Z-значение 0,20 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,02-0,37; $p=0,0274$);
- внимание / скорость обработки информации, стандартизованное композитное Z-значение 0,21 (95% ДИ 0,03-0,38; $p=0,0238$);
- количество правильно названных символов в тесте DSST, со стандартизованным размером эффекта 0,18 (95% ДИ 0,004-0,35; $p=0,0458$) (рис. 2).

На 8-й неделе вортиоксетин в дозах 10 и 20 мг/сут достоверно по сравнению с плацебо улучшал:

- внимание / скорость обработки информации, стандартизованное композитное Z-значение 0,49 (95% ДИ 0,27-0,70; $p<0,0001$) в дозе 10 мг/сут и 0,35 (95% ДИ 0,14-0,56; $p=0,0014$) в дозе 20 мг/сут;
- исполнительную функцию, стандартизованное композитное Z-значение 0,40 (95% ДИ 0,19-0,61; $p=0,0003$) в дозе 10 мг/сут и 0,44 (95% ДИ 0,24-0,65; $p<0,0001$) в дозе 20 мг/сут;
- память, стандартизованное композитное Z-значение 0,31 (95% ДИ 0,10-0,52; $p=0,0036$) в дозе 10 мг/сут и 0,22 (95% ДИ 0,02-0,43; $p=0,0349$) в дозе 20 мг/сут;
- количество правильно названных символов в тесте DSST, стандартизированный размер эффекта 0,51 (95% ДИ 0,31-0,72; $p<0,0001$) в дозе 10 мг/сут и 0,52 (95% ДИ 0,31-0,72; $p<0,0001$) в дозе 20 мг/сут (рис. 3).

С целью исключения псевдоспецифичности когнитивных эффектов анализы корректировали по изменению тяжести депрессии, используя изменение от исходного по шкале Монтмори-Асберг (MADRS) в качестве медиатора. Согласно результатам скорректированного анализа вортиоксетин в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо улучшал внимание / скорость обработки информации (стандартизованное композитное Z-значение 0,18; $p=0,0448$; рис. 4).

На 8-й неделе вортиоксетин в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо улучшал исполнительную функцию, внимание / скорость обработки информации, память и результаты DSST после введения поправок на уменьшение тяжести депрессии: стандартизованное композитное Z-значение от 0,21 до 0,34 (все $p<0,05$).

Вортиоксетин в дозе 20 мг/сут по сравнению с плацебо улучшал исполнительную функцию: стандартизованное композитное Z-значение 0,24 ($p=0,019$) и результаты DSST со стандартизованным Z-значением 0,27 ($p=0,007$; рис. 5).

Обсуждение

Результаты данного анализа показывают, что когнитивный дефицит у пациентов с БДР поддается фармакотерапии вортиоксетином. В предыдущих исследованиях вортиоксетина [12, 14] показано улучшение результатов DSST. Вместе с тем для успешного выполнения данного теста необходима функциональная слаженность между различными когнитивными доменами. Поэтому нарушения, связанные с расстройством, или улучшения, связанные с терапией, могли быть обусловлены изменениями в доменах внимания, рабочей памяти, праксиса или исполнительной функции. Наше намерение увеличить количество и разнообразие заданий в этом исследовании (FOCUS [17]) было продиктовано целью определить, какие когнитивные домены улучшаются под влиянием терапии.

Результаты указывают на отсутствие специфического вовлечения какого-либо из доменов. Напротив, лечение вортиоксетином улучшает различные когнитивные функции.

Важно подчеркнуть, что, хотя отдельные когнитивные тесты часто привязывают к оценке определенных доменов, в действительности они всегда оценивают совокупность когнитивных функций. Например, RAVLT известен как тест для оценки эпизодической вербальной памяти, но очевидно, что для его выполнения также требуются рабочая память, исполнительные навыки и знание языка. Подобным образом, DSST часто описывается как тест на психомоторную скорость, но это описание не отражает истинного спектра функций, которые задействованы в выполнении DSST.

Следующий аспект, который мы хотим прокомментировать, — это значение выбранных когнитивных показателей для функциональных исходов. Методики оценки функционирования, такие как шкала Калифорнийского университета (UCSD), не применялись в исследовании FOCUS, но эффект вортиоксетина в отношении

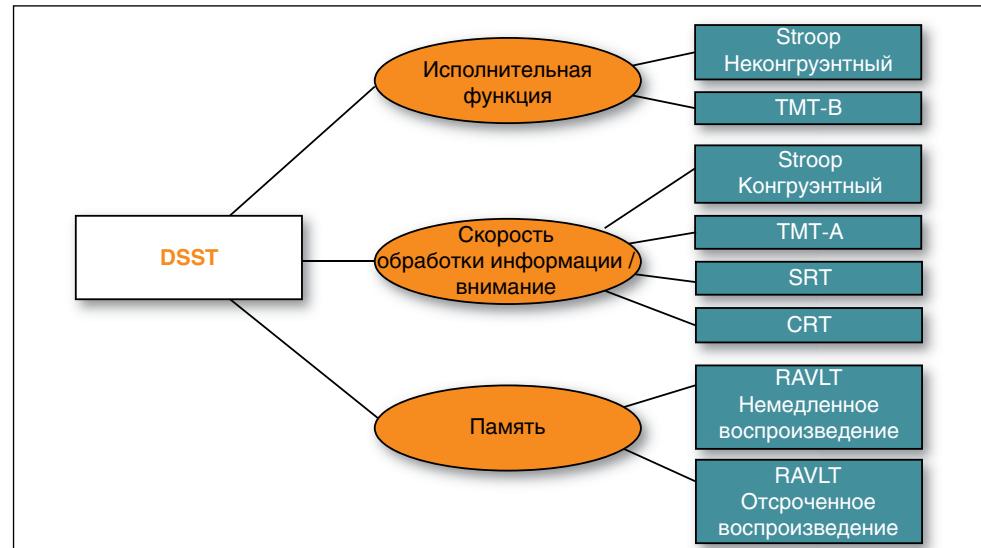


Рис. 1. Когнитивные домены, которые оценивались по показателям тестов

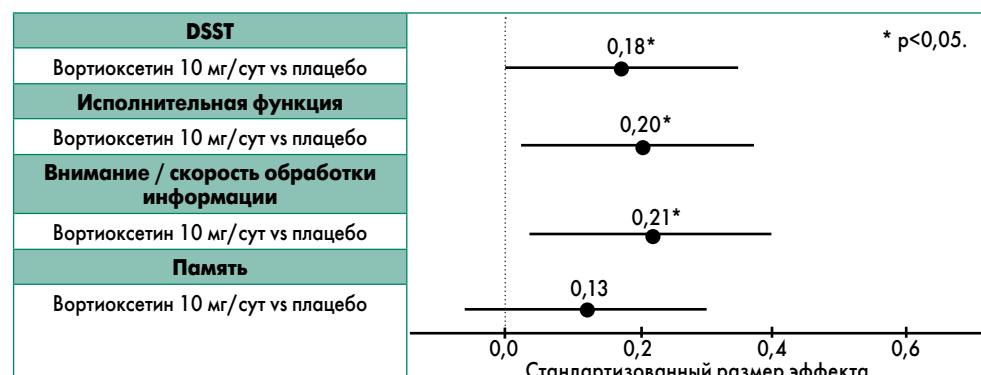


Рис. 2. Распределение композитных Z-значений на первой неделе для четырех когнитивных доменов (средние значения и 95% ДИ)

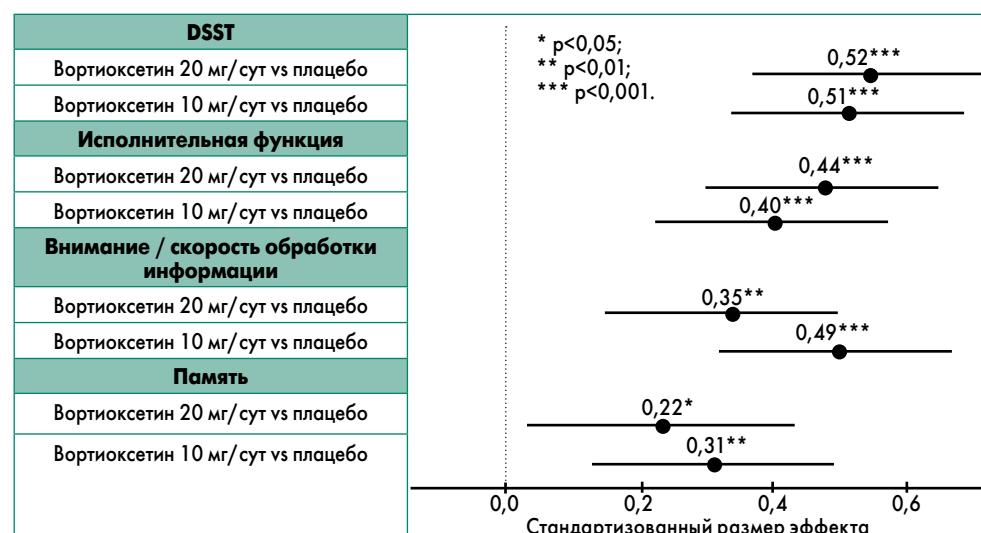


Рис. 3. Распределение композитных Z-значений на 8-й неделе для четырех когнитивных доменов (средние значения и 95% ДИ)

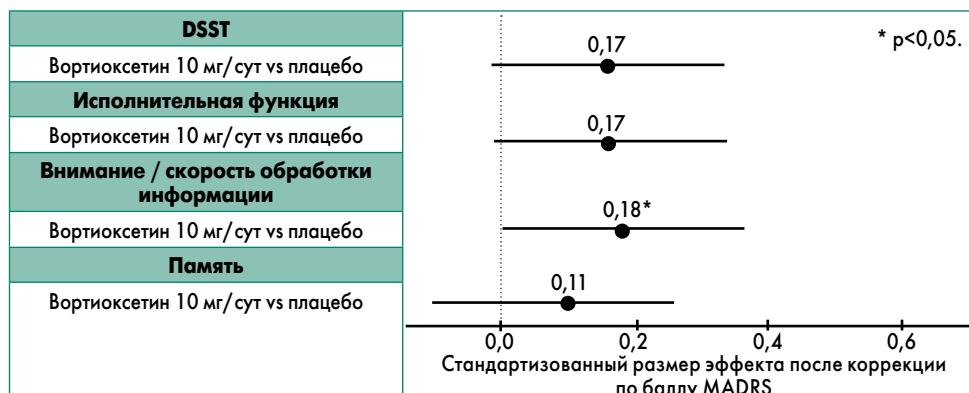


Рис. 4. Распределение композитных Z-значений на первой неделе для четырех когнитивных доменов после введения поправки на уменьшение выраженности депрессии по шкале MADRS (средние значения и 95% ДИ)

данного показателя был показан в исследовании CONNECT [14]. Также в исследовании CONNECT терапия вортиоксетином улучшала результаты DSST, хотя и с меньшим размером эффекта, чем в исследовании FOCUS. Главный вопрос: реализуются ли эти статистически достоверные улучшения результатов когнитивных тестов в клинически значимое улучшение психосоциального функционирования? Возможно, этот вопрос полезно изучать в контексте эффективности препаратов, получивших регистрацию по другим показаниям. Например, ингибиторы ацетилхолинэстэразы, которые показаны для лечения болезни Альцгеймера, в высоких дозах обеспечивали улучшение когнитивных функций со стандартизованным размером эффекта 0,28 (от 0,01 до 0,31) [21]. Если принять это значение за ориентир в лечении пациентов с БДР, то результаты нашего исследования указывают на клинически значимый эффект вортиоксестина. В контексте современных представлений о фундаментальных дефицитах, наблюдаемых у пациентов с БДР, авторы недавно опубликованного обзора [18] подчеркивают, что снижение скорости обработки информации «является центральной, выраженной и практически универсальной характеристикой расстройства» (с. 144). Следует также учесть, что и в DSM-5, и в Международной классификации болезней 10-го пересмотра отмечается присутствие при БДР психомоторной заторможенности. По нашему мнению, скорость психомоторных реакций или скорость обработки информации не составляют независимый когнитивный домен, а наилучшим образом подходят на роль показателей исхода. Мы считаем, что дефицит выполнения даже таких заданий, как тест SRT, которые традиционно рассматриваются как относительно несовершенные тесты на скорость психомоторных реакций, лучше объясняется в связи с дефицитами в других когнитивных доменах, таких как внимание, рабочая память и исполнительная функция. Мы убеждены, что подобно тому как успех выполнения DSST зависит от функционального взаимодействия внимания, рабочей памяти, праксиса и др., то же самое требуется для выполнения «простых» тестов, таких как SRT.

Несмотря на повсеместное признание в рамках концепции когнитивного дефицита при БДР, оценка скорости психомоторных реакций в качестве отдельного когнитивного домена, по-видимому, бесполезна. Мы предлагаем рассматривать плохие результаты типичных тестов на психомоторную реакцию и скорость обработки информации как совокупность дефицитов на разных уровнях обработки стимулов при выполнении задания.

Два недавних обзора на тему когнитивной дисфункции при БДР указывают на то, что когнитивные нарушения оказывают существенное влияние на исходы заболевания, персистируют как резидуальные симптомы в fazu ремиссии и не поддаются адекватной коррекции существующими терапевтическими средствами. В обоих обзорах сделан вывод о том, что при данном расстройстве нарушаются такие домены, как скорость психомоторных реакций, внимание, память и исполнительная функция [19, 22]. Более того, когнитивный дефицит может быть более точным предиктором трудоспособности взрослых пациентов с БДР, чем тяжесть симптомов депрессии. Современное лечение БДР помогает облегчить симптомы нарушенного настроения у многих пациентов,

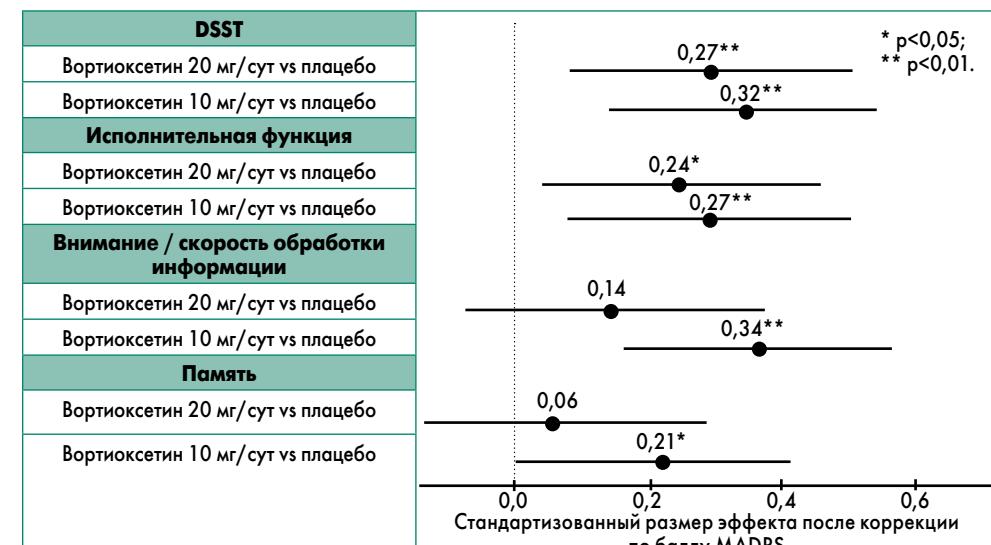


Рис. 5. Распределение композитных Z-значений на 8-й неделе для четырех когнитивных доменов после введения поправки на уменьшение выраженности депрессии по шкале MADRS (оценка вычитания - 0,95% ПД)

- flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 40: 2025-2037.

15. McClintock S.M., Husain M.M., Greer T.L., Culum C.M. (2010) Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology* 24: 9-34.

16. McIntyre R.S., Cha D.S., Soczynska J.K., Woldoyehannes H.O., Gallagher L.A., Kudlow P., Alsuwaidan M., Baskaran A. (2013) Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 30: 515-527.

17. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. (2014) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychop* 17: 1557-1567.

18. Millan M.J., et al. (2012) Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 11: 141-168.

19. Papakostas G.I. (2014) Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry* 75: 8-14.

20. Porter R.J., Bourke C., Gallagher P. (2007) Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Aus New Zeal J Psychiatry* 41: 115-128.

21. Rockwood K. (2004) Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 677-685.

22. Trivedi M.H., Greer T.L. (2014) Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord* 152-154: 19-27.

23. Wechsler D. (1997) *Wechsler Adult Intelligence Scale*, third ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

24. Weisenbach S.L., Boore L.A., Kales H.C. (2012) Depression and cognitive impairment in older adults. *Curr Psychiatry Rep* 14: 280-288.

International Journal of Neuropsychopharmacology,
2016; 19 (10): 1-6.

Сокращенный перевод с англ.

3

РОЛЬ В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ:



- Аутоантитела к нервной ткани^{1, 2}
- Активация Т-лимфоцитов¹⁻⁴
- Медиаторы воспаления^{2, 3}
- В-клеточные фолликулы в ЦНС^{2, 5}

**РАЗРУШЕНИЕ МИЕЛИНА
И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ¹⁻⁵**

Литература: 1. Weber MS, et al. Biochim Biophys Acta 2011;1812(2):239–45; 2. Dalakas M. Nature clinical practice Neurology, October 2008, vol 4, no 10; p. 557 – 567; 3. Li R, Rezk A, et al. Front. Immunol., Jan. 2016, 6:626; 4. Ireland SJ, et al. Autoimmunity 2012;45(5):400–14; 5. Maglioni R, et al. Ann Neurol 2010;68(4):477–93.

В-клетки как важное звено аутоиммунного воспаления и новая терапевтическая мишень при рассеянном склерозе

Рассеянный склероз (РС) – хроническое неврологическое заболевание с дебютом, как правило, в молодом возрасте, которое характеризуется воспалением в центральной нервной системе (ЦНС), демиелинизацией нервных волокон, глиозом и потерей аксонов. Аксональная дегенерация лежит в основе прогрессирующего неврологического дефицита. Наиболее характерный возраст появления первых симптомов – между 20 и 40 годами. На момент дебюта примерно у 80% пациентов диагностируют рецидивирующе-ремиттирующий РС, который со временем в 60% случаев переходит во вторично-прогрессирующий РС. У 10-15% пациентов отмечается первично-прогрессирующий РС, характеризующийся постоянным нарастанием неврологической симптоматики с самого начала заболевания. Прогноз при этом типе течения РС, как правило, носит неблагоприятный характер за счет неуклонного накопления неврологического дефицита, ведущего к стойкой инвалидизации.

Комментарий специалиста



Заведующая кафедрой неврологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Лариса Ивановна Соколова

Общепринятая концепция патогенеза РС рассматривает эту патологию как аутоиммунно опосредованное повреждение миелина в предрасполагающих условиях уязвимого организма. С 90-х годов прошлого века в первой линии терапии РС начали применять бета-интерфероны и глатирамера ацетат. Будучи разными по направленности иммунного воздействия – антиген-неспецифическими и антиген-специфическими соответственно, они были призваны оказывать разностороннее влияние на иммунную систему: подавление пролиферации Т-клеток и активности макрофагов, снижение

уровня экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках, повышенеие продукции противовоспалительных цитокинов и подавление активности провоспалительных цитокинов, а также обеспечение конкуренции и замены основных нейробелков в механизмах антигенпрезентации и некоторые другие эффекты.

Вместе с тем постоянно велись поиски более избирательной терапии по мере появления новых данных о патогенезе РС. Наиболее прогрессивным оказалось создание моноклональных антител, позволяющих воздействовать

на отдельные рецепторы иммунокомпетентных клеток и таким образом ограничивать их участие в иммунопатологическом процессе. За последние годы получено достаточно данных, подтверждающих возможность и необходимость воздействовать на рецепторы не только Т-лимфоцитов, но и В-лимфоцитов. Основные достижения этого направления, а также данные о роли В-лимфоцитов как важного иммунологического драйвера патогенеза РС и перспективной мишени для таргетной терапии приведены в предлагаемом обзоре.

В-лимфоциты выполняют эффекторные функции в иммунной системе как антиген-представляющие клетки: поглощают антиген путем эндоцитоза или фагоцитоза, а затем на своей поверхности презентуют его фрагменты Т-хелперам. В-клетки дифференцируются в плазмоциты, которые активно вырабатывают антитела, а также сами являются регуляторами иммунного ответа, секрецируя про- и противо-воспалительные цитокины, участвуют в формировании эктопических лимфоидных тканей. Все перечисленные функции В-клеток, по современным представлениям, участвуют в патогенезе РС (рис. 1).

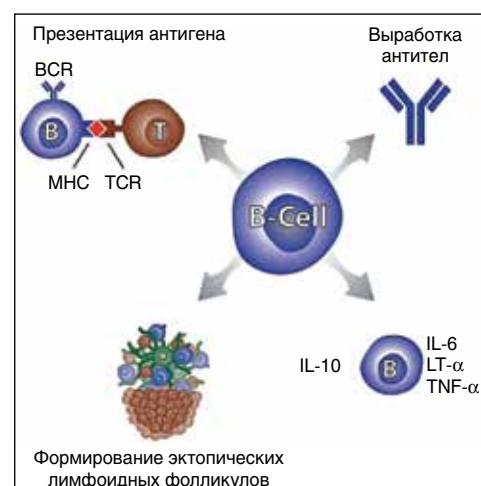


Рис. 1. Основные функции В-клеток, вовлеченные в патогенез РС (по H.-C. von Budingen и соавт., 2016)

Исторически при изучении патофизиологии РС внимание исследователей было сфокусировано преимущественно на Т-лимфоцитах. Их роль обосновывалась тем, что в эксперименте заболевание можно было вызвать путем переноса активированных Т-клеток от больной мыши к здоровой. Поэтому и поиски специфического лечения изначально основывались на контроле популяций Т-клеток. Однако модель экспериментального аутоиммунного энцефалита на мышах не могла объяснить прогрессирующий характер заболевания. Вместе с тем уже несколько десятилетий было известно, что присутствие в цереброспinalной жидкости (ЦСЖ) олигоклональных иммуноглобулинов, продуцируемых В-клетками и определяемых как олигоклональные

! Аутоиммунное воспаление при РС развивается вследствие аномальной активации и экспансии Т-клеток в ответ на антигены собственной нервной ткани, которые представляют им В-клетки.

Активация Т-клеток в ответ на презентацию чужеродных антигенов В-клетками – это нормальный процесс, лежащий в основе иммунной защиты организма. Однако при РС В-клетки начинают презентовать собственные антигены как чужеродные (S.J. Ireland et al., 2012). С конца 1990-х годов все больше исследователей признавали важную роль антиген-представляющей функции В-клеток в запуске аутоиммунного процесса, направленного против миелин-олигодендроцитарного гликопротеина – важной молекулы, участвующей в миелинизации нервных волокон ЦНС, а также основного белка миелина (J.A. Lyons, 1999; M.S. Weber, 2010; N. Molnarfi, 2013). В экспериментах на культивированных линиях лимфоцитов только В-клетки от пациентов с РС запускали пролиферацию Т-клеток после инкубации с собственными антигенами нервной ткани. В то же время В-клетки от пациентов с РС и здоровых лиц вызывали нормальную активацию Т-лимфоцитов в ответ на чужеродные антигены, такие как вирус паротита или столбнячный токсин (C.T. Nairg et al., 2010; S.J. Ireland et al., 2012).

Еще предстоит ответить на вопросы, как и почему В-клетки начинают презентовать собственные антигены нервной ткани Т-клеткам. Контроль аутоиммунного потенциала В-клеток, развивающихся в костном мозге, по-видимому, остается незатронутым у большинства пациентов с РС. Нарушаются

механизмы В-клеточной толерантности, которые регулируют аутоиммune свойства В-лимфоцитов, циркулирующих между периферическими лимфоидными тканями (H.-C. von Budingen et al., 2016). Миelin-реактивные В-клетки памяти могут обнаруживаться в периферической крови пациентов с РС (C.T. Nairg et al., 2010; S.J. Ireland et al., 2012). Шейные лимфатические узлы, возможно, являются местами поддержки ЦНС-направленной аутоиммунной агрессии у людей и мышей (K. Berer et al., 2011; J.N. Stern et al., 2014).

Выработка цитокинов – сигнальных молекул иммунного каскада

! В-клетки у пациентов с РС секретируют относительно больше провоспалительных, чем противовоспалительных цитокинов. Это приводит к аномальной активации других иммунных клеток или нарушает способность к регуляции иммунных ответов (A. Bar-Or et al., 2010; R.P. Lisak et al., 2012).

Продолжение на стр. 40.

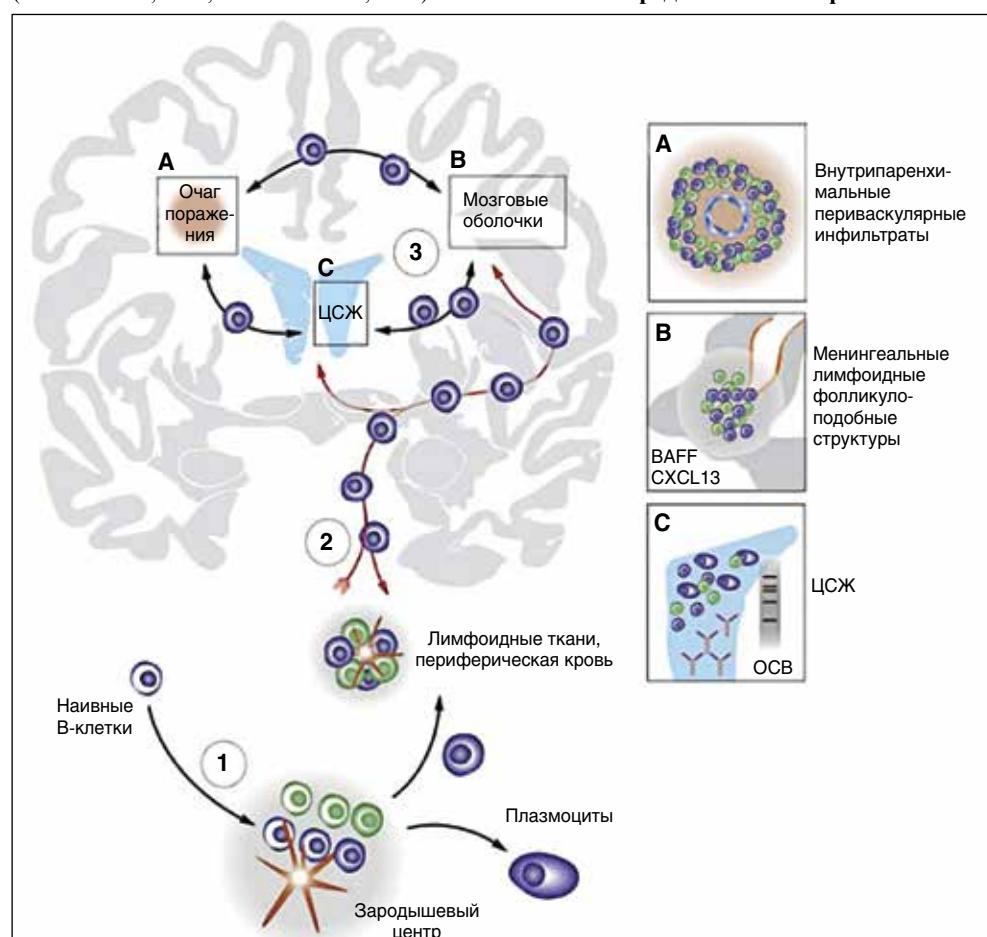


Рис. 2. В-клетки как иммунологически активное связующее звено между перipherией и ЦНС (по H.-C. von Budingen и соавт., 2016)

Наивные В-клетки выходят из костного мозга (1), проходят первоначальную антиген-тренировку и созревание в перipherических зародышевых центрах и превращаются в В-клетки памяти. В-клетки памяти могут быть дополнительно стимулированы в перipherических лимфоидных тканях и/или миграируют в ЦНС (2), где участвуют в иммунологической атаке на ткани мозга (A) и менингеальные ткани, как в виде диффузно рассредоточенных клеток, так и в виде лимфоидных фолликуло-подобных образований (B). ЦСЖ также вовлечена в иммунологический ответ и циркуляцию (3) зрелых В-клеток (C). Зрелые В-клетки с рецепторами, предполагающими постоянную антиген-стимуляцию, могут быть обнаружены во всех трех отделах ЦНС (очаги, мозговые оболочки, спинномозговая жидкость) и на перipherии, что указывает на активацию иммунитета при РС по обе стороны гематоэнцефалического барьера. В-клетки показаны синим, Т-клетки – зеленым.

В-клетки как важное звено аутоиммунного воспаления и новая терапевтическая мишень при рассеянном склерозе

Продолжение. Начало на стр. 39.

Например, установлено, что при РС В-клетки секретируют повышенные уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) по сравнению со здоровыми лицами. Вероятнее всего, повышенная продукция ИЛ-6 связана с антиген-обученными В-клетками памяти. В-клетки памяти также эффективно поддерживают Т-клеточные иммунные механизмы: их истощение сопровождается снижением продукции ИЛ-17 лимфоцитами периферической крови, что доказывает участие В-клеток в поддержании провоспалительного ответа Т-хелперов 17 типа (Th17) (H.-C. von Budingen et al., 2016).

Противоречивые данные получены в отношении субпопуляции В-лимфоцитов, ответственных за секрецию ИЛ-10. В одном исследовании обнаружены ИЛ-10-экспрессирующие В-клетки среди активированных В-клеток памяти, что подтверждает антигенспецифические регуляторные функции В-клеток. Повышенное количество ИЛ-10-продуцирующих клеток было обнаружено у пациентов с аутоиммунным воспалением, несмотря на то что большинство больных РС в этом исследовании получали лечение иммunoупрессивными или иммuno-модулирующими препаратами (Y. Iwata et al., 2011). В другом исследовании показано, что секреция ИЛ-10 – это функция преимущественно наивных (не встречавшихся с антигенами) В-клеток и что переключение с регуляторной на провоспалительную функцию может происходить при созревании в клетки памяти (M. Duddy et al., 2006).

Производство повреждающих аутоантител

!**В-клетки сами способны вырабатывать аутоантитела, которые вызывают повреждение нервной ткани, активируют макрофаги и натуральные киллеры (M.K. Storch et al., 1998; C.P. Genain et al., 1999).**

У более чем 95% пациентов с РС аутоантитела в повышенном количестве вырабатываются в пределах ЦНС (H. Link, Y.-M. Huang, 2006). Олигоклональные аутоантитела, продуцируемые немногочисленными муттировавшими клонами В-клеток, могут накапливаться в ЦСЖ (M. Colombo et al., 2000). Их обнаружение при исследовании ликвора подтверждает диагноз РС. Выработка аутоантител происходит в соматически гипермутированных В-клетках. Соматическая гипермутация (СГМ) – запрограммированный процесс мутаций в В-клетках, являющийся частью адаптации иммунной системы для борьбы против новых чужеродных элементов. При активации В-клетка начинает часто делиться, и при каждом делении в участок ДНК, который кодирует вариабельный регион аутоантитела, вносятся все новые мутации (замена нуклеотидов). В-клетки, лучше распознающие антиген, чаще активируются, и в итоге появляются В-клетки, аутоантитела которых идеально распознают какой-то антиген. В конечном итоге В-лимфоцит становится плазматической клеткой, которая начинает производить аутоантитела в больших количествах, а после того, как угроза миновала, становится клеткой памяти, способной произвести подходящие аутоантитела через значительный промежуток времени. СГМ называется так потому, что возникает значительно чаще, чем соматические мутации нормального уровня (примерно в 10 тысяч раз). СГМ в норме реализуется в зародышевых центрах периферических лимфоидных органов. На сегодняшний день патологическое значение аутоантител при РС остается неясным. Тот факт, что при быстром ответе на анти-В-клеточную терапию уровни аутоантител остаются практически без изменений, вызвал предположение, что аутоантитела играют менее

важную патогенетическую роль. Вместе с тем известно, что аутоантитела против ЦНС требуют благоприятной воспалительной среды или, по крайней мере, функционирующей системы комплемента, для того чтобы реализовывать свои патогенетические функции. Элиминация аутоантител-независимых функций В-лимфоцитов (презентации антигенов, активации Т-клеток, образования медиаторов воспаления) путем истощения В-клеток, по-видимому, подавляет эффекторные механизмы воспаления в паренхиме мозга до такой степени, при которой аутоантитела не могут вызвать существенного повреждения нервной ткани (H.-C. von Budingen et al., 2016).

Эктопические лимфоидные фолликулы – центры аутоиммунной агрессии в ЦНС

!**В-клетки могут образовывать в мозговых оболочках фолликулоподобные скопления, связанные с активацией микроглии, локальным воспалением и нейрональными потерями в близлежащей ткани коры головного мозга (B. Serafini et al., 2004; R. Maggiozzi et al., 2011).**

В настоящее время не только установлено, что ЦНС является мишенью аутоиммунной агрессии при РС, но также идентифицированы отделы и ткани (например, паренхима мозга, ЦСЖ, менингеальная ткань), поддерживающие созревание иммунной компетентности В-клеток (рис. 2). Анализ В-лимфоцитов, выделенных из ЦСЖ пациентов с РС, показал, что эти клетки проходят все этапы созревания и дифференциации внутри ЦНС, что в норме происходит только в периферических лимфоидных органах (Corcione et al., 2004).

В посмертных исследованиях при РС в ткани мозга были обнаружены эктопические лимфоидные фолликулоподобные структуры (третичные лимфоидные органы), состоящие преимущественно из В-лимфоцитов,

сходные по структуре с периферическими лимфоидными фолликулами (Serafini et al., 2004, 2007; Maggiozzi et al., 2010, 2011). Подобно вторичной лимфоидной ткани, эти структуры имеют зародышевые центры, где происходит размножение и созревание В-клеток, в том числе СГМ, пролиферация и конечная дифференцировка в антителопродуцирующие плазмоциты. Так, в исследовании R. Maggiozzi и соавт. лимфоидные В-клеточные фолликулоподобные структуры обнаружились в мозговых оболочках у 41% пациентов со вторично-прогрессирующими РС и ассоциировались с кортикальной потерей нейронов, демиелинизацией, быстрым прогрессированием неврологического дефицита, ранней инвалидизацией и смертью (рис. 3).

Патологическое значение этих эктопических В-клеточных фолликулов в аутоиммунной агрессии против ЦНС еще не до конца изучено. Вместе с тем присутствие CD35+ фолликулярных дендритных клеток и пролиферирующих В-лимфоцитов, а также экспрессия хемокина CXCL13, привлекающего В-клетки, и фактора, активирующего В-клетки (BAFF), дают основание утверждать, что третичные лимфоидные ткани в ЦНС при прогрессирующем РС обеспечивают активный интраменингальный иммунный ответ. Более того, CXCL13 и BAFF также обнаруживались в очагах РС (M. Krumholz et al., 2006), где указанные факторы могут служить медиаторами местного вовлечения В-клеток и их созревания в очагах активной демиелинизации.

Значение CD20-рецепторов для разработки таргетной терапии

В ходе созревания В-лимфоцитов на поверхности их мембран появляются специфические молекулы, называемые кластерами дифференциации. Они имеют значение для дифференциации В-клеток, передачи сигнала об антигенах, а также регуляции выработки цитокинов. Кластер дифференциации CD20 является специфическим маркером определенных субпопуляций В-клеток (P. Stashenko et al., 1980; M.R. Loken et al., 1987). Разные субпопуляции

В-клеток в ходе их созревания выполняют разные функции в иммунной системе. В новых исследованиях изучается возможность селективного распознавания поверхностных маркеров, экспрессируемых на определенных этапах созревания В-лимфоцитов, для элиминации патогенных линий В-клеток при РС.

Ведущим методом лечения РС является иммunoупрессивная терапия. Современной тенденцией является переход от методов неселективной иммunoупрессии к использованию таргетных препаратов, нацеленных на определенные звенья иммунной системы. В последние годы в лечении широкого круга аутоиммунных заболеваний с успехом использовался подход, основанный на истощении пула CD20-положительных В-лимфоцитов (так называемая В-клеточная деплекция). В настоящее время изучаются возможности таргетной терапии, направленной на CD20-В-лимфоциты, в лечении РС.

Выбор CD20 в качестве мишени для таргетной терапии связан с особенностями дифференцировки В-клеток. Рецепторы CD20 образуются только на определенных стадиях созревания В-клеток: от пре-В-клеток до зрелых В-лимфоцитов и клеток памяти (рис. 4). Стволовые, про-В- и плазматические клетки не содержат на своей поверхности CD20. Найвные В-лимфоциты и В-клетки памяти играют важную роль в патогенезе РС, в то время как стволовые и прогениторные клетки необходимы для обновления всей популяции В-лимфоцитов (M.D. Pescovitz et al., 2006). Плазмоциты также являются важным компонентом гуморального иммунитета, носящими долгосрочную память о чужеродных антигенах (R. Warrington et al., 2011). Истощение пула В-клеток, несущих рецепторы CD20, не отменяет регенерацию В-лимфоцитов и не влияет на синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками, что позволяет сохранить иммунологическую память.

!**Таким образом, CD20-избирательная терапия представляется эффективным подходом к подавлению аномального иммунного ответа и демиелинизирующего воспаления при РС, но при этом является безопасной для общей популяции В-лимфоцитов и не мешает реализации физиологических иммунных ответов.**

Выходы и перспективы

В-клетки и продуцируемые ими иммуноглобулины, обнаруживаемые в ЦСЖ пациентов, больше не являются сугубо диагностическим маркером РС. Данные последних исследований заставляют пересмотреть значение В-клеток при данном заболевании. Становится все более очевидной их роль в иммунном воспалении и прогрессировании поражений ЦНС.

Согласно традиционной точке зрения В-клетки являются источником аутоантител, участвующих в процессе демиелинизации, а недавно была установлена их важная функция как антигенпрезентирующих клеток, которые «обучают» Т-клетки, как начинать иммунновоспалительный каскад.

Иммунное воспаление, которое поддерживается в ЦНС скоплениями В-клеток, обуславливает прогрессирование заболевания и ассоциируется с худшим прогнозом.

Безусловно, не все В-клетки вовлечены в процессы разрушительного аутоиммунного воспаления при РС. Способность точно отличать патогенные В-клетки по кластеру дифференциации CD20 открывает путь к разработке целенаправленной терапии РС с улучшенным профилем эффективности и безопасности, позволит максимально приблизить ее к принципам персонализированного лечения.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Подготовлено по заказу
ООО «Рош Украина».

UA/NEUR/1704/0002



Рис. 3. Менингеальные В-клеточные фолликулы у пациентов с прогрессирующим РС ассоциируются с ранним началом заболевания и тяжелой кортикальной патологией.

По данным Maggiozzi R. et al. Brain, 2007; 130: 1089-1104. Maggiozzi R. et al. Ann Neurol. 2010; 68: 477-493 (посмертный морфологический анализ ткани мозга пациентов с РС).

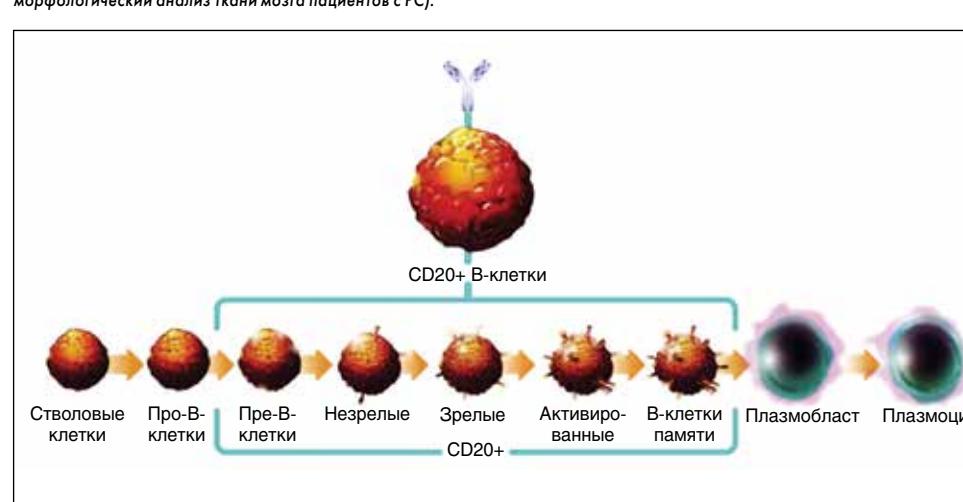


Рис. 4. Экспрессия кластера дифференциации CD20 в ходе созревания В-клеток

Новости психофармакотерапии: рекомендации профильных ассоциаций и мировой опыт

В данном обзоре представлено краткое резюме обновленных практических рекомендаций зарубежных ассоциаций и новостей в области психофармакологии за 2016 г.



Рекомендации Американской психиатрической ассоциации (APA) по применению антипсихотиков для лечения ажитации или психоза, ассоциированных с деменцией

V.I. Reus et al. Am J Psychiatry. 2016 May 1; 173 (5): 543-6.

Ключевые положения:

- APA рекомендует назначать антипсихотики, только если симптомы возбуждения или психоза представляют опасность для пациента и окружающих либо выражены в такой степени, что вызывают у него значительный дистресс.
- После оценки соотношения польза/риска и обсуждения его с родственниками пациента рекомендуется начинать терапию с минимальной дозы, титруя ее до купирования симптомов.
- Если лечение неэффективно в течение 4 нед, рекомендуется постепенно отменить препарат.
- Если лечение эффективно, после купирования симптомов следует начать снижение дозы и попытаться отменить препарат в течение 4 мес от начала терапии.
- В период снижения дозы следует регулярно оценивать симптомы и при появлении признаков рецидива вернуться на прежнюю дозу антипсихотика.
- Галоперидол не следует использовать для лечения ажитации или психоза, ассоциированных с деменцией, при отсутствии делирия.
- Инъекционные формы антипсихотиков пролонгированного действия также не рекомендуется использовать для лечения ажитации или психоза, ассоциированных с деменцией, если они не показаны для терапии сопутствующего хронического психиатрического расстройства.

Выбор препарата

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) показана эффективность рисперидона при психозе, а также рисперидона, оланzapина и арипипразола при возбуждении у пациентов с деменцией.

Недостаточно данных об эффективности кветиапина при ажитации и психозе, а в отношении других поведенческих и психологических симптомов деменции он не превосходил плацебо, по данным РКИ.

Отсутствует информация о пользе или вреде азенапина, карипразина, клозапина, луразидона, палиперидона и зипразидона у пациентов с деменцией.

Дефицит прямых сравнительных исследований антипсихотиков не позволяет ранжировать их по приоритетности выбора для лечения возбуждения или психоза, ассоциированных с деменцией.



Лечение биполярного расстройства: пересмотренная 3-я редакция рекомендаций Британской ассоциации психофармакологии

G. M. Goodwin et al. Journal of Psychopharmacology. 2016; DOI: 10.1177/0269881116636545.

Ключевые положения:

- Литий остается самой эффективной терапией для профилактики рецидивов и госпитализаций у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) I типа (уровень доказательств I*).

* Метаанализ РКИ, результаты хотя бы одного большого качественного РКИ или нескольких меньших РКИ.

** Отчеты экспертного комитета, мнение и/или клинический опыт экспертной группы по БАР.

арипипразола, доступных на рынке, и обязательно указывать их в материалах для пациентов.

Новые препараты

В 2016 г FDA была одобрена только одна новая молекула для психофармакотерапии. Пимавансерин – мощный обратимый агонист 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} серотониновых рецепторов с аффинностью в 5 раз большей к 5-HT_{2A}. Торговое название в США – Nuplazid (Acadia Pharmaceuticals). Зарегистрированные показания – при галлюцинациях и бредовом расстройстве у пациентов с психозом, ассоциированным с болезнью Паркинсона. Дата регистрации – 29 апреля 2016 г.

Актуальность этого показания обоснована тем, что, несмотря на успехи психофармакотерапии, при психозе, ассоциированном с болезнью Паркинсона, до сих пор нет эффективной терапии, кроме низких доз клозапина (размер эффекта – 0,80), а многочисленные исследования с другими антипсихотиками, включая кветиапин, завершились нейтральными результатами (G.M. Meier. Current Psychiatry. 2016; 15 (9): 81-87).

Подготовил Дмитрий Молчанов

3v

Таблица 1.

Фаза расстройства	Вид и формат лечения	Рекомендованные средства	Класс рекомендации
Маниакальный эпизод	Медикаментозная терапия первой линии	Иерархия по убыванию эффекта Антагонисты дофамина, вальпроаты, литий	****
	Медикаментозная терапия: выбор из альтернативных возможностей	Кветиапин	***
		Оланzapин или оланzapин + флуоксетин	***
	Психотерапия (дополнительно к медикаментозной)	Антidepressанты или Луразидон или Ламотриджин (в качестве дополнительной терапии)	****
Депрессивный эпизод	Психотерапия как единственное вмешательство	Семейно-центрированная, когнитивно-поведенческая, терапия межперсональных отношений	**
	Медикаментозная терапия	Когнитивно-поведенческая терапия	*
	Длительная поддерживающая терапия	Иерархия по убыванию эффекта Литий (при мании, депрессии, суицидальных тенденциях)	****
		Антагонисты дофамина, частичные агонисты дофамина, вальпроаты (преимущественно при мании)	****
	Психотерапия (дополнительно к медикаментозной)	Ламотриджин (при депрессии)	****
		Псилообразование	****
		Семейно-центрированная, когнитивно-поведенческая, терапия межперсональных отношений	**

Таблица 2.

Препараты	Риск набора веса	Примечания
Оланzapин	Высокий	1
Клизапин	Высокий	2
Хлорпромазин	Высокий/средний	3
Кветиапин	Средний	4, 5
Рисперидон	Средний	4, 5
Палиперидон	Средний	4, 6
АЗенапин	Низкий	7
Амисульприд	Низкий	7
Арипипразол	Низкий	7
Луразидон	Низкий	7, 8
Зипразидон	Низкий	7, 8
Галоперидол	Низкий	8
Примечания: 1 – достоверно выше по сравнению с кветиапином;		4 – достоверно ниже по сравнению с оланzapином;
2 – недостоверно выше по сравнению со средней группой;		5 – достоверно выше по сравнению с азенапином;
6 – достоверно выше по сравнению с амисульпридом;		7 – недостоверно выше по сравнению с галоперидолом;
3 – недостоверно выше по сравнению со средней и высокой группами;		8 – недостоверно выше по сравнению с плацебо.

ксефокам
лорноксикам

Оригінальний
НПЗП
європейської якості
для купірування болю
і зняття запалення¹



Мистецтво
відновлення²⁻⁵

Келтікан



Ксефокам. Діюча речовина. Lornoxicam. **Лікарська форма.** Ксефокам: порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкції: 5 флаконів по 8 мг лорноксикаму. Таблетки: 10 таблеток по 4 мг та 8 мг лорноксикаму. Ксефокам рапід: 6 таблеток по 8 мг. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та противимматичні препарати. Код ATC М01А C05. **Показання.** Ксефокам флакони 8 мг: короткосане лікування гострого болю легкого та помірного ступеня. Ксефокам таблетки 4 мг, 8 мг: короткосане лікування гострого болю легкого та помірного ступеня; симптоматичне полегшення болю та запалення при остеоартриті; симптоматичне полегшення болю та запалення при ревматоїдному артриті. **Протипоказання.** Гіперчувствливість до лорноксикаму або до компонентів препарату, тромбоцитопенія, гіперчувствливість до інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту, тяжка форма серцевої недостатності, шлунково-кишкові кровотечі, церебрально-судинні або інші кровотечі, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація виразки в анамнезі, пов'язані з попередньою терапією НПЗП, активна рецидивна виразка шлунка / кровотеча в анамнезі, тяжка форма печінкової і ниркової недостатності, III триместр вагітності. **Фармакологічні властивості.** Лорноксикам є нестероїдним протизапальним засобом із аналгезуючими та протизапальними властивостями і належить до класу оксикамів. Механізм дії лорноксикаму частково ґрунтується на інгібуванні синтезу простагландинів (інгібування циклооксигенази). Інгібування циклооксигенази не викликає збільшення утворення лейкотріенів. Аналгетичний ефект не пов'язаний з наркотичною дією. Препарат Ксефокам не спричиняє опіатоподібної дії на ЦНС і, на відміну від наркотичних анальгетиків, не пригнічує дихання, не призводить до лікарської залежності. **Побічні реакції.** Біль у животі, діарея, нудота, блування, метеоризм, закреп, диспепсія, мелена, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Кроне; порушення функції печінки; запаморочення, сонливість, головний біль; алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептром. **Виробник:** Такеда Австрія ГмБХ, Австрія. Р. п. **М03 України:** №UA/2593/03/01, №UA/2593/02/01, №UA/10245/01/01, №UA/10245/01/02.

Келтікан. Діюча речовина: цитидин-5'-дінатріюмонофосфат, уридін-5'-тринатріотрифосфат, уридін-5'-дінатріо дифосфат, уридін-5'-дінатріо монофосфат. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях нервової системи. **Фармакологічні властивості.** Активність препарату Келтікан забезпечують фосфатні групи, що необхідні для об'єднання моносахаридів із церамідами для утворення цереброзидів і фосфатидних кислот, які є основою сінгомеміну і лицерофосфоліпідів. При застосуванні препарату Келтікан досягається збільшення трофічних властивостей для дозрівання та регенерації аксонів нервової тканини. **Показання.** Лікування невропатій кістково-суглобового (такі як ішіас, радикуліт), метаболічного (такі як діабетична, алгогольна полінейропатія), інфекційного (оперізуvalьний лишай) походження, а також запалення лицьового нерва, трійчастого нерва, міжреберної невралгії та люмбалгії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічні реакції.** Можливе виникнення реакцій гіперчувствливості. **Категорія відпуску.** За рецептром. **Виробник:** «Феррер Інтернасьональ, С.А.», Іспанія. Р. п. **М03 України:** №UA/10643/01/01.

Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомліти про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

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

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



О.Г. Морозова, д. мед. н., професор, А.А. Ярошевский, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Неврологические осложнения неоптимального двигательного стереотипа в области грудной клетки

Неспецифическая скелетно-мышечная боль в спине и конечностях является ведущей в структуре обращаемости за медицинской помощью к врачам разных специальностей. Острые скелетно-мышечные боли в спине встречаются на том или ином этапе жизни у более чем 90% людей и занимают второе место по распространенности среди острых болевых синдромов. В структуре хронических болевых синдромов скелетно-мышечные боли в спине также занимают второе место после суставных болей.

Боль в спине является синдромом, а не нозологической формой, поэтому при ее классификации применяются анатомо-топографические термины, не отражающие сути патологического процесса, а лишь обозначающие область локализации боли, — цервикалгия, торакалгия, люмбалгия и т.п.

Распространенность хронической боли в нижней части спины и шеи составляет от 24 до 56,7%. Распространенность болей в плече также довольно велика — до 26% общей популяции.

Боль в области грудной клетки (торакалгия) в 28% случаев также связана с доброкачественными скелетно-мышечными источниками боли. Хотя, по-видимому, частота мышечно-скелетной боли среди пациентов с торакалгиями значительно выше, а такой процент обусловлен тем, что врачи практического здравоохранения менее знакомы с данной проблемой.

В настоящей статье мы хотим остановиться на некоторых болевых синдромах в области грудной клетки, связанных с миофасциальным болевым синдромом (МФБС) и неоптимальным двигательным стереотипом.

Общие положения о формировании скелетно-мышечной боли

Скелетно-мышечная боль обусловлена развитием локального мышечного спазма, рефлекторного мышечно-тонического синдрома, связанного с вовлечением в патологический процесс группы мышц, а также МФБС и миофасциальной дисфункции (МФД).

МФБС представляет собой болевой синдром, связанный с наличием в напряженных мышцах болезненных мышечных уплотнений и миофасциальных триггерных точек (ТТ) или триггерных пунктов, которые являются патогномоническим признаком МФБС. Этот болевой синдром может развиваться у человека любого возраста, однако наиболее часто от него страдают люди среднего возраста, которые ведут сидячий образ жизни.

Существует несколько гипотез формирования локального мышечного гипертонуса. Особенностью позвоночного столба является отсутствие длинных сухожилий при наличии очень тесного взаимодействия между мышцами, параспинальными связками и фасциями. Данные структуры формируют первичную защиту при травме. Нередко интенсивная физическая активность (например, подъем тяжести) приводит к увеличению напряжения в паравертебральных мышцах и к образованию надрывов в местах прикрепления мышц, в мышечных волокнах и в их соединительнотканых оболочках. В то же время вовлечение в длительную нагрузку нетренированных мышц (воздействие холода, рефлекторное напряжение при патологии внутреннего органа, позвоночника, неоптимальный двигательный стереотип) также способствует формированию боли и тонического мышечного сокращения (спазма), преимущественно за счет увеличения метаболической активности и выброса биологически активных веществ, стимулирующих свободные нервные окончания.

Миофасциальные ТТ могут располагаться в мышцах, фасциях или сухожилиях. Каждая ТТ имеет свои зоны отраженной боли. Отраженная боль обычно бывает тупой, ноющей, глубокой и может сопровождаться

онемением (парестезией). При надавливании на триггер воспроизводится болевой синдром, характерный для данного пациента. Различают активные ТТ, которые болезнены даже без прикосновения, и латентные ТТ, болезненные только при пальпации.

Латентная ТТ может сохраняться на протяжении многих лет, периодически вызывая острые приступы боли при незначительном перерастяжении, перенапряжении или переохлаждении мышцы. Независимо от активности ТТ вызывают МФД. Мышца, в которой сформировалась одна или более активных или латентных ТТ, становится менее растяжимой, что обуславливает затруднение и ограничение движений, в которых данная мышца участвует.

Провоцирующими факторами для появления боли могут явиться:

- быстрое перерастяжение мышцы при выполнении «неподготовленного» движения;
- травма (на транспорте или на производстве, спортивная травма);
- избыточная нагрузка на мышцу (изометрическое напряжение);
- воздействие низкой температуры;
- острый эмоциональный стресс.

МФД является следствием МФБС, когда наряду с болью возникает нарушение функции той или иной мышцы. МФБС и МФД — синдромы, происхождение которых связано с возникновением мышечного защитного спазма, появляющегося в ответ на болевую импульсацию, исходящую из различных источников (позвоночник и связанные с ним структуры, суставы, связочный аппарат и др.). В свою очередь, мышечный спазм приводит к усилинию стимуляции болевых рецепторов мышцы, и возникает порочный круг «боль — мышечный спазм — усиленная боль — болезненный мышечный спазм». Основной признак МФБС — наличие острой интенсивной боли, возникающей при надавливании на ТТ. При МФБС в области плечевого пояса ТТ чаще всего выявляются в подлопаточной мышце, затем в большой и малой грудных мышцах, реже — в других областях. При пальпации такая точка ощущается как уплотнение или тяж, надавливание на который провоцирует резкую локальную боль (иногда с так называемым симптомом прыжка, то есть вздрагиванием) и иррадиирующие (отраженные) боли различной локализации.

Критерии диагностики МФБС:

1. Жалобы на региональную боль.
2. Пальпируемый «тугой» тяж в мышце.
3. Участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа (наличие ТТ).
4. Характерный паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств (парестезий) при пальпации ТТ.
5. Ограничение объема движений.
6. Локальное сокращение при пальпации ТТ заинтересованной мышцы или при инъекции в ТТ.
7. Уменьшение боли при растяжении мышцы, или при лечебной блокаде, или при уколе «сухой» иглой.

Мышечно-скелетные болевые синдромы могут наблюдаться как вне зависимости от вертеброгенной патологии (первичная МФД), так и осложнять практически любые вертеброгенные рефлекторные и радикулярные боли (вторичная МФД). Когда речь идет

о вертеброгенном факторе, практически всегда возникает ассоциация с «остеохондрозом и другими дегенеративно-дистрофическими» патологическими процессами в позвоночнике.

Наш клинический опыт и анализ научных работ ведущих вертеброневрологических клиник свидетельствует о том, что у пациентов с наличием скелетно-мышечной боли МФБС является следствием функциональных биомеханических нарушений двигательной системы. В биомеханических изменениях позвоночника заключается вертеброгенный фактор у пациентов молодого возраста (нарушения осанки, сколиозы, кососмещенный таз, асимметрия плеч и т.п., то есть патобиомеханические изменения). Что касается дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, то в возникновении МФБС на их фоне играют роль не столько их выраженность, сколько те же нарушения биомеханики, к которым они приводят.

Имеющиеся биомеханические нарушения, на фоне которых и возникают рефлекторно-мышечно-тонические синдромы и МФБС, формируют неоптимальный двигательный стереотип, следствием которого является появление специфической (боль, мышечный спазм и т.п.) и неспецифической симптоматики. К неспецифической симптоматике МФБС и неоптимального двигательного стереотипа относятся вторичные неврологические проявления, связанные прежде всего с компрессией сосудисто-нервных структур и моторно-висцеральными рефлексами в зависимости от локализации МФБС, которые способствуют развитию клинических проявлений со стороны



О.Г. Морозова



А.А. Ярошевский

к развитию дисфункции надсегментарных структур мозга и соответствующей клинической симптоматики.

Таким образом, основой развития вторичных неврологических синдромов при скелетно-мышечной боли в области грудной клетки является неоптимальный двигательный стереотип, формирующийся сочетанием МФБС и патобиомеханических нарушений опорно-двигательного аппарата, которые необходимо диагностировать и учитывать в построении программ лечения.

Определение понятия патобиомеханических нарушений опорно-двигательного аппарата

Патобиомеханические изменения — это обратимое нарушение пространственного взаиморасположения и взаимоперемещения основных элементов опорно-двигательного аппарата, приводящее к статической и динамической их перегрузке, а в условиях неадекватного трофического обеспечения — к клиническим проявлениям.

С целью выявления биомеханических нарушений используется простой и в то же время информативный метод визуальной диагностики (рис. 1).

Визуальная диагностика позволяет выявить видимые критерии нарушения статики и динамики опорно-двигательного аппарата, степень их выраженности и изменчивости под влиянием провоцирующих и лечебных мероприятий. При анализе оптимальности статики врач мысленно опускает отвес через общий

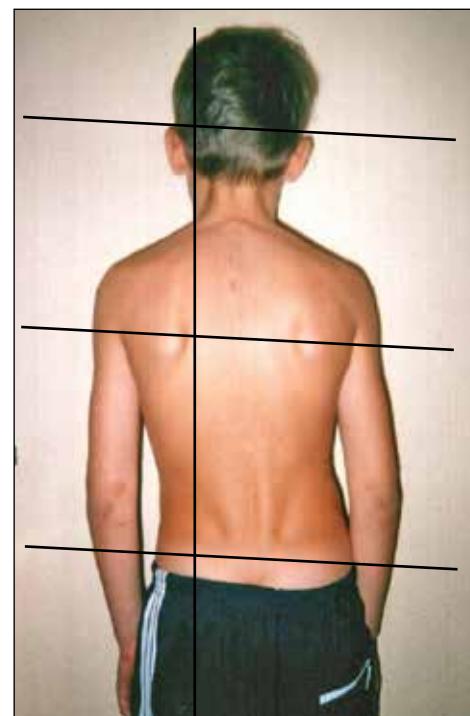
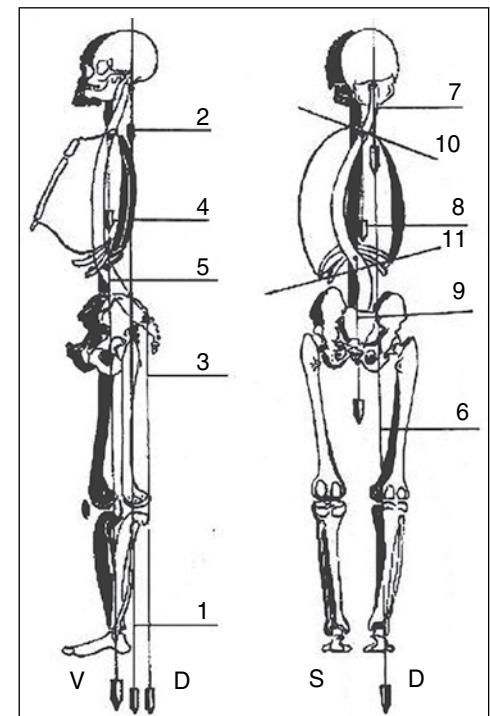


Рис. 1. Визуальная диагностика биомеханических нарушений и неоптимальной статики (асимметрии плечевого и тазового пояса)



А — дорзальное смещение срединного отверстия назад (1), смещение регионарных центров тяжести: шейного (2), крестцового (3) регионов дорзального, грудного (4), поясничного (5) — вентрально; Б — латеральное смещение срединного отверстия вправо (6), смещение регионарных центров тяжести: шейного (7), грудного (8) — латерально вправо, поясничного (9) — влево; 10 — латерофлексия вправо верхней границы грудного региона; 11 — латерофлексия влево нижней границы грудного региона.

Рис. 2. Наиболее распространенные варианты неоптимальной статики

Продолжение на стр. 44.

О.Г. Морозова, д. мед. н., професор, А.А. Ярошевский,
Харківська медична академія післядипломного обов'язкового

Неврологические осложнения неоптимального двигательного стереотипа в области грудной клетки

Продолжение. Начало на стр. 43.

центр тяжести и центры тяжести регионов и со-поставляет их проекции друг с другом; опре-деляет симметричность взаиморасположения костных выступов, проводит горизонтальные линии через границы регионов и оценивает их параллельность; анализирует рельеф мышц и взаиморасположение отростков позвоночных двигательных сегментов и суставов. При оценке динамики изучается последовательность и па-раллельность включения моторных паттернов в движение, оптимальность их выполнения, наличие двигательных синергий и определя-ется, какая мышца включалась в выполнение данного моторного паттерна вместо агониста или раньше его.

Под неоптимальной статикой понимают асимметричное взаиморасположение состав-ных элементов мышечно-скелетной системы, сопровождающее увеличением гравитационного отягощения постуральных мышц, при котором тело находится в состоянии «остановленного падения» и/или движения, остановленного на определенном этапе. Основными визуальными критериями неоптимальной статики являются смещение проекции общего центра тяжести относительно срединного отвеса (вперед, назад, в стороны) и нарушение параллелизма между горизонтальными линиями, проходящими через границы регионов.

Наиболее характерные варианты неопти-мальной статики представлены на рисунке 2.

Неврологические осложнения неоптимального двигательного стереотипа в области грудной клетки

В настоящей статье мы останавливаемся на некоторых болевых синдромах в области грудной клетки, не имеющих этиопатогенети-ческой связи с нарушениями в сердечно-сосу-дистой системе. Такие синдромы предлагается называть пектальгическими.

При визуальной диагностике биомехани-ческих изменений позвоночника у пациентов с болевыми синдромами в области плечевого пояса обнаруживаются как патобиомехани-ческие изменения в области грудной клетки, то есть в области болевого синдрома, так и изме-нения двигательного паттерна в целом (рис. 3).



Рис. 3. Визуально определяющиеся патобиомеханические нарушения у пациента К., 25 лет

Наиболее распространенными биомехани-ческими изменениями у пациентов с пектальги-ческими синдромами, по нашим данным, являются асимметрия нижних конечностей (67%), сме-щение центра тяжести во фронтальной плоско-сти (67%), асимметрия плечевого пояса (58%), кососмещенный таз (53%), шейный сколиоз (47%), грудной и грудо-поясничный сколиоз (42%).

Особенности вертебро-мышечно-коронарного (пектальгического) синдрома

Характерна многофакторность генеза пектальгического синдрома с многочисленными механизмами формирования. Один из ос-новных факторов — наличие тесных связей шейных позвоночно-двигательных сегмен-тов (ПДС) и сердца через симпатические обра-зования шейной области с соответствующими сегментами спинного мозга.

Обычно играют роль одновременно два круга патологической импульсации: проприо-цептивной — из пораженного ПДС (позвоночника, поперечно-реберных суставов, аномального шейного ребра, передней лестничной мышцы, лопатки, грудной клетки, руки) в проекционную зону дерматома, миотома и склеротома; афферентной — из сердца через диафрагмальный нерв, спинной мозг в пери-артикулярные ткани шейного отдела позвоночника и верхнего плечевого пояса с последую-щей проекцией на кожу в соответствующие зоны Захарьина-Геда.

Патологическая импульсация ирритативно-рефлекторным путем вызывает вегетативные нарушения в верхнем квадранте грудной клетки, что проявляется нарушением вегетативных, сосудистых, потоотделительных, пи-ломоторных рефлексов, а также вегетативно-сосудистыми и трофическими нарушениями в висцеральной сфере, то есть может рефлек-торно воздействовать на сердце. Болевая им-пульсация из этих порочных кругов достигает по спиноталамическому пути коры больших полушарий головного мозга. Вследствие этого боли, связанные с поражением позвоночника, периферических суставов верхней конечно-сти, могут проецироваться на область сердца, нередко имитируя приступы коронарной хронической, а также острой ишемической болезни сердца (ИБС). Важным и частым ме-ханизмом кардиалгий некоронарного про-исхождения является ирритация окончаний синувертебрального нерва с последующей компенсаторной реакцией в виде спазма опре-деленных мышечных групп верхнеквадрантной зоны с их биомеханической перегрузкой, то есть с формированием МФД с образованием ТТ и, соответственно, возникновением боли.

Пектальгический синдром характеризуется мышечно-тоническими и дистрофическими из-менениями в области передней грудной стенки с характерными болевыми проявлениями.

Клинико-неврологическая характеристика

Основной жалобой являются боли ноющего, тупого характера, локализующиеся чаще в левой половине передней грудной стенки, различной

интенсивности и длительности. Боли носят практически постоянный характер, усиливаются при резких поворотах головы, туловища, отведе-нии рук в стороны, подъеме тяжестей, сильном кашле. Часть больных отмечают появление или усиление болей в области сердца в положении лежа на левом боку, что нередко приводит к нару-шениям сна. Обычно пациенты расценивают подобные боли как сердечные. Прием нитратов при этом не дает положительного эффекта.

Длительное существование пектальги-ческого синдрома приводит к формированию синдрома вегетативной дисфункции с разви-тием вегетативных пароксизмов и астеноде-прессивных реакций и, соответственно, к уси-лению болевого синдрома. Наличие тесных связей шейных ПДС и сердца через симпати-ческие образования шейной области с соот-ветствующими сегментами спинного мозга обусловливает некоторое сходство клинической картины ИБС и вертеброгенной кардиалгии.

Кроме того, следует помнить, что при уси-лении вертеброгенных миотонических реакций на фоне дистрофического процесса в шейном движательном сегменте у больных с наличием коронарного атеросклероза возможна так на-зывающаяся **рефлекторная стенокардия**, то есть сердечно-болевой синдром смешанного генеза.

Поэтому возможно сочетание и наложение симптомов вертеброгенной патологии и ИБС, что нередко затрудняет диагностику и, со-ответственно, адекватную терапию, а также приводит к хождению пациента от терапевта к неврологу и наоборот.

Пальпация мышц передней грудной стенки при пектальгическом синдроме выявляет при-знаки МФД в виде локальных болезненных зон и уплотнений в виде образований округлой формы, тяжей или валиков (ТТ), надавливание на которые усиливает или провоцирует харак-терную боль. Обычно зоны локальной пальпа-торной болезненности в мышцах совпадают с зонами субъективных болевых ощущений.

В зависимости от того, какие мышцы втяги-ваются в патологический процесс, клиническая картина заболевания имеет свои особенности.

Какие же наиболее частые источники мио-фасциальной боли в грудной клетке? Локализа-ция боли и мышцы, которые ее обуславливают, представлены в таблице.

Для дифференциальной диагностики необ-ходимо знание основных МФБС, являющихся причинами боли в грудной клетке. Такое зна-ние способствует адекватному воздействи-ю на соответствующие ТТ, без иннектива-ции которых не удается достичь положительного эффекта от терапии.

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся. **МФБС большой грудной мышцы.** Активи-зация ТТ в большой грудной мышце с возник-новением боли происходит при подъеме тя-жестей, особенно перед собой, при нагрузке руки в положении отведения, при длительном нахождении с опущенными надплечьями, что приводит к сокращению мышцы. Активизация ТТ в грудинной порции мышцы приводит к ир-радиации боли по передней поверхности груд-ной стенки, медиальной поверхности плеча и предплечья, в латеральном крае мышцы — к иррадиации боли в область молочной железы, с гиперчувствительностью в области соска и непереносимостью прикосновения к нему одежду. ТТ в параптернальной порции мышцы слева характеризуются зоной иррадиации, ха-рактерной для ИБС (рис. 4).

Особенно напоминает стенокардическую боль **МФБС малой грудной мышцы**, возника-ющий вследствие травматизации при резком или длительном боковом отведении плеча и запрокидывании руки, в том числе во время сна, при работе с вытянутыми и приподнятыми руками. Болевые ощущения при этом лока-лизуются в медиоклавикулярной области на уровне III-V ребер и иррадируют в руку по ульнарному краю до кисти, сопровождаясь па-рестезиями. Это обусловлено компрессией со-судисто-нервного пучка между ключицами и отростком лопатки, первым ребром и напря-женной малой грудной мышцей. Боли усилива-ются при физическом напряжении с участии-ем руки. ТТ в мышце могут активироваться при ходьбе с тростью, приступах кашля, сдавлении мышцы ремнем сумки или рюкзака (рис. 5).

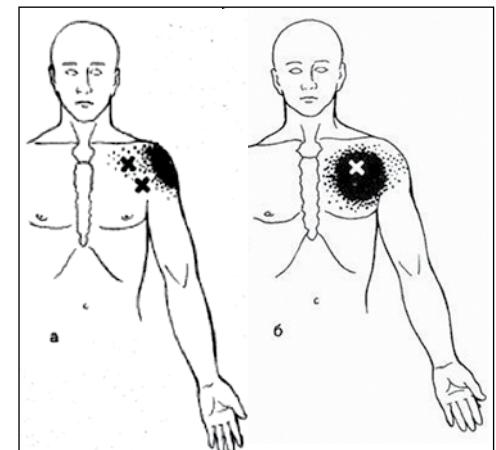


Рис. 4. Болевой паттерн при локализации ТТ в левой большой грудной мышце:
а — ключичная часть; б — грудинная часть
(по Дж. Тревелл, Д. Симонс, 1989)

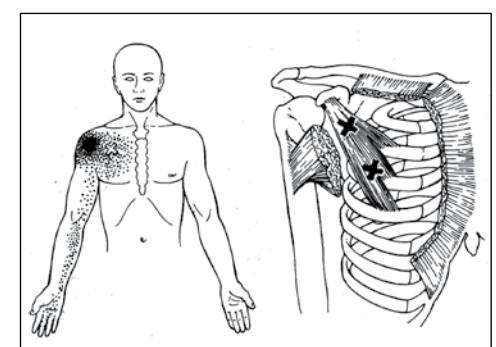


Рис. 5. Болевой паттерн при локализации ТТ в малой грудной мышце (по Дж. Тревелл, Д. Симонс, 1989)

МФБС грудинной мышцы также часто яв-ляется источником загрудинной боли и непри-ятных ощущений в области грудины. Боль, как правило, не усиливается при движении, соотве-тствует ИБС по локализации, поэтому прежде всего связывается с коронарным про-исхождением и никак не со скелетно-мышеч-ной дисфункцией. Провоцирующими фак-торами являются наличие ИБС, травма в об-ласти грудины и ребер. В отличие от других МФБС при данном состоянии практически неэффективно лечение растяжением. Показана эффективность блокад с местными анестети-ками ТТ в грудинной части грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

Для **МФБС передней зубчатой мышцы** ти-пично наличие ТТ по переднебоковой поверх-ности грудной клетки и кнутри от нижнего угла лопатки. У некоторых больных отмеча-ется гиперчувствительность молочной железы, сходная с таковой при МФБС большой груд-ной мышцы. Иногда пациенты жалуются на одышку из-за болезненности глубокого вдоха. Активация ТТ происходит при быстром и про-должительном беге, толкании, подъеме тяжестей над головой, сильном кашле.

Боль в грудной клетке могут вызывать ак-тивные ТТ в любой из лестничных мышц при **синдроме лестничных мышц**. Зоны постоянной тупой боли в области молочной железы, напо-минающие по форме два пальца, доходят до уровня соска. Также отмечаются боли вдоль медиального края лопатки и в межлопаточной области. Для данного симптомокомплекса ти-пична боль, распространяющаяся по перед-ней и задней поверхности плеча на лучевую часть предплечья, а также на большой и указательный пальцы. Активация ТТ в лестничных мышцах происходит в случаях подъема тяжести или перетягивания предмета, во время приступов кашля, нахождении головы во время сна ниже уровня туловища, наклоне оси плечевого пояса, связанного с конституциональной разницей длины ног, косым тазом, сколиозом. В промежутке между передней лестничной мышцей, первым ребром и ключицей про-ходят подключичная вена и подключичный лимфатический ствол. Часто напряженная и укороченная передняя лестничная мышца сдавливает нижний ствол плечевого сплетения, вену и лимфатический ствол. Это приводит к появлению онемения, покалывания и нару-шению чувствительности в IV-V пальцах кисти, по внутренней поверхности кисти и предпле-чья, формированию отека над основанием II-V пальцев и на тыльной поверхности кисти, а также скованности движений в пальцах, осо-бенно по утрам. При обследовании выявляется

Таблица. Миофасциальные источники торакалгий	
Локализация боли в грудной клетке	Мышцы, вовлеченные в МФД
Передняя поверхность	Большая и малая грудные, лестничные, грудинная порция грудино-ключично-сосцевидной, подключичная, грудинная
Задняя верхняя поверхность	Поднимающая лопатку, трапециевидная
Задняя средняя поверхность	Широчайшая мышца спины, ромбовидные, задняя верхняя зубчатая, передняя зубчатая, трапециевидная
Задняя нижняя поверхность	Задняя нижняя зубчатая, подвздошно-реберная

ограничение латерофлексии в шейном отделе позвоночника в контраполаральную сторону. Движения в плечевом суставе, как правило, не ограничены. При клиническом обследовании полезными являются проба Адсона и проба на спазм лестничных мышц (максимальный поворот головы в сторону локализации боли и энергичное опускание подбородка в надключичную ямку, что приводит к сокращению лестничных мышц, активации в них ТТ и вызывает характерный паттерн отраженной боли).

МФБС трапециевидной мышцы с развитием ТТ в средней порции трапециевидной мышцы вызывает жгучую боль в межлопаточной области. ТТ активируются при длительном удерживании вытянутых вперед рук (например, при управлении автомобилем). Источником боли в верхней части спины также может являться МФБС нижней порции трапециевидной мышцы, возникающий при длительном сидении за столом с наклоном вперед (рис. 6).

МФБС мышцы, поднимающей лопатку, наиболее часто проявляется болью в шейном отделе позвоночника («скованная шея»), которая может иррадиировать вдоль медиального края лопатки. Факторами, способствующими развитию МФБС указанной мышцы, являются позное напряжение, связанное с наклоном и поворотом головы в сторону (длительная беседа с собеседником, сидящим сбоку), сон в неудобном кресле, опора на длинную трость и т.п.

Достаточно трудным для куратории является **МФБС широчайшей мышцы спины**. ТТ в широчайшей мышце спины активируются при длительном переносе тяжестей на вытянутых

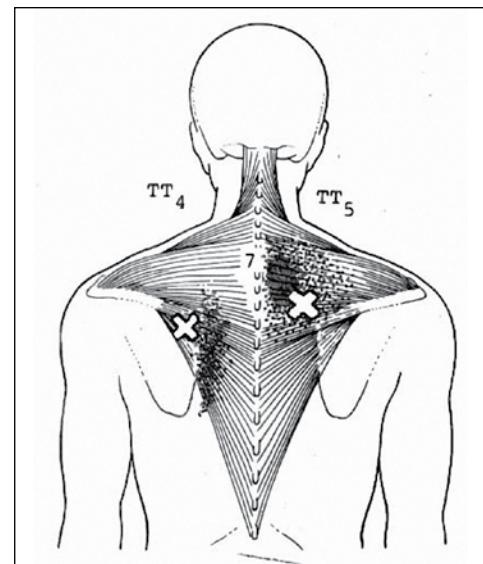


Рис. 6. Болевой паттерн при локализации ТТ в трапециевидной мышце (по Дж. Тревелл, Д. Симонс, 1989)

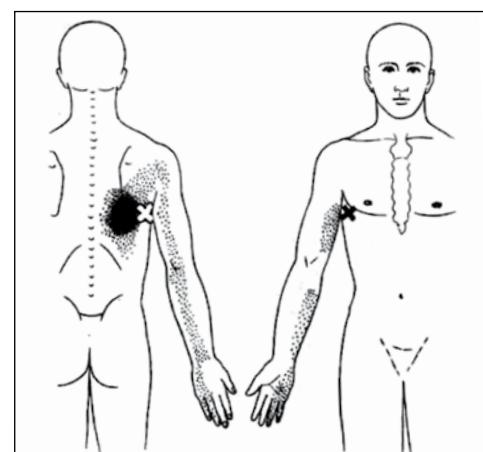


Рис. 7. Болевой паттерн при локализации ТТ в широчайшей мышце спины (по Дж. Тревелл, Д. Симонс, 1989)

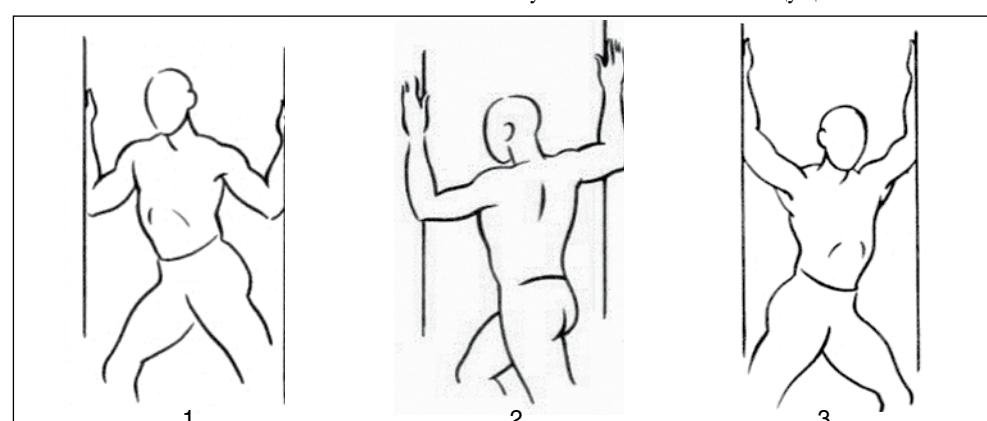


Рис. 8. Упражнения на растяжение большой грудной мышцы

вперед и вверх руках. Дж. Тревелл называет боль, связанную с МФБС широчайшей мышцы, «злокачественной болью в спине», поскольку она не устраняется при растяжении мышц или изменении позы (рис. 7).

МФБС верхней задней зубчатой мышцы проявляется ощущением тупой, глубокой боли в верхней части спины, в области верхнего и медиального края лопатки. Нередко ТТ активируются при пневмонии, астме, хронической эмфиземе, увеличивая страдания пациента. Наличие ТТ в **нижней задней зубчатой мышце** приводит к возникновению болезненных ощущений в нижней части грудного отдела позвоночника и в области нижних ребер. Чаще всего МФБС в этом случае формируется при работе стоя на лестнице с поднятыми руками.

Развитие **МФБС ромбовидных мышц** сопровождается болью между медиальным краем лопатки и позвоночником. Боль, связанная с наличием ТТ в ромбовидных мышцах в отличие от МФБС зубчатых мышц ощущается пациентами как поверхностная, в связи с чем многие пациенты растирают болезненную область. ТТ активируются при позном напряжении с наклоном вперед, наличии сутулости, сколиоза, вынужденном положении с удержанием отведенного до 90° плеча.

МФБС передней зубчатой мышцы характеризуется наличием ТТ по переднебоковой поверхности грудной клетки и кнутри от нижнего угла лопатки. У некоторых больных отмечается гиперчувствительность молочной железы, сходная с таковой при МФБС большой грудной мышцы. Иногда больные испытывают затруднение при глубоком вдохе. Активация триггерных зон происходит при быстром и продолжительном беге, толкании, подъеме тяжестей над головой, сильном кашле. При интенсивном кашле, а также в результате травм и хирургических вмешательств на грудной клетке в патологический процесс вовлекаются **межреберные мышцы** с развитием МФД. При пальпации в межреберных промежутках выявляется локальная болезненность с воспроизведением характерного болевого паттерна.

Для дифференциальной диагностики МФБС с коронарной кардиалгией необходим следующий минимум лечебно-диагностических мероприятий:

1. Тщательный анализ жалоб с дифференциацией типичных признаков стенокардических болей.
2. Электрокардиография.
3. Пробы с антиангинальными препаратами.
4. Визуальная диагностика нарушений биомеханики опорно-двигательного аппарата (асимметрии, плечевого, тазового пояса, наличие синдрома короткой ноги, нарушений осанки и сколиотических деформаций и т.п.).
5. Определение признаков вертебрального синдрома (ограничение движений в позвоночнике, напряжение и болезненность паравертебральных мышц, наличие зон гиперестезии или гипестезии).
6. Нейровизуализация при показаниях.

7. Мануальное исследование мышц передней грудной стенки (большой, малой грудных и других). Пальпация мышц передней грудной стенки при пектальгическом синдроме выявляет признаки МФД в виде локальных болезненных зон и уплотнений (ТТ), участков нейроостеофизиоза, надавливание на которые усиливает или провоцирует характерную боль. Обычно зоны локальной пальпаторной болезненности в мышцах совпадают с зонами субъективных болевых ощущений.

Принципы терапии неврологических осложнений неоптимального двигательного стереотипа в области грудной клетки, сочетающегося с МФД

Программа терапии МФБС на фоне биомеханической патологии должна быть направлена на коррекцию биомеханических нарушений, инактивацию ТТ, купирование болевого синдрома и лечение вторичных неврологических нарушений, развивающихся за счет компрессии нервных структур спазмированными мышцами и неспецифических проявлений в виде эмоционально-вегетативных нарушений и вегетативной дисфункции.

Для этого необходимо обязательное сочетание немедикаментозной и медикаментозной терапии.

Международные стандарты терапии болевых синдромов рекомендуют назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), способных ингибировать влияние альгогенных веществ — продуктов метаболизма арахидоновой кислоты на ноцицепторы с формированием ноцицептивной боли.

Наш опыт применения НПВП показал, что для лечения острых скелетно-мышечных болевых синдромов необходимы препараты, отличающиеся высокой аналгетической активностью и коротким периодом полуыведения. К таким препаратам относится представитель группы оксикиамов — лорноксикам. Аналгетические свойства лорноксикама связаны со сбалансированным ингибированием обоих форм циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), а также торможением образования интерлейкина-6 и синтеза индуцильного оксида азота. Кроме того, лорноксикам стимулирует выработку эндогенного динорфина и эндорфина, что способствует физиологической активации антиноцицептивной системы.

В ряде исследований лорноксикам (Ксефокам) продемонстрировал высокую эффективность в лечении острой послеоперационной боли (P.E. Hall, S. Derry, et al., 2009; H. Staunstrup, J. Ovesen et al., 1999) и радикулярных болевых синдромов (С. А. Румянцева, 2003).

Схема назначения Ксефокама

При выраженной болевой синдроме:

1-й день — Ксефокам 8 мг внутримышечно утром и 8 мг вечером; в последующие 2-3 дня 2 раза в сутки по 8 мг внутримышечно; затем перорально до 10-12 дней терапии.

При подостром болевом синдроме средней интенсивности или обострении болевого синдрома — Ксефокам внутрь.

При наличии признаков компрессионно-ишемической плексопатии или нейропатии к Ксефокаму добавляется Келтикан. Аналгетический эффект последнего обусловлен наличием фосфатных групп, являющихся «строительным материалом» для основных компонентов миelinовой оболочки — сфингиомиелина и глицерофосфолипидов. Применение Келтикана способствует улучшению регенерации аксонов нервной ткани. Келтикан в сочетании с Ксефокамом назначают по 1 капсуле три раза в сутки. При необходимости лечение Келтиканом продолжается до 2-3 мес.

При наличии синдрома вегетативной дисфункции и тревожно-депрессивных нарушений, а также вегетативных пароксизмов (панических атак) целесообразным является назначение ГАМК-эргических препаратов и седативных средств.

Алгоритм немедикаментозного лечения

1. Компрессия ТТ (лестничных мышц, широчайшей мышцы спины, малой грудной, подостной и подлопаточной мышц).

2. Снятие мышечно-фасциального напряжения.

3. Лечебное растяжение пораженных мышц.

4. Рефлексотерапия (акупунктура, биопунктура, лазерорефлексотерапия, магниторефлексотерапия, вакуумрефлексотерапия). Применение акупунктуры позволяет воздействовать не только на болевой и мышечно-тонический синдромы, но и на эмоционально-вегетативные расстройства.

Лечебная физкультура при МФБС в области грудной клетки

Пациентам с миофасциальными синдромами плечевого региона рекомендованы упражнения на растяжение большой грудной мышцы:

- для растяжения верхних волокон большой грудной мышцы ладони поместить примерно на уровне уха (рис. 8.1);

- для растяжения средних волокон большой грудной мышцы локти поместить на уровне плеч (рис. 8.2);

- для растяжения нижних волокон большой грудной мышцы полностью выпрямить руки и поднять их над головой (рис. 8.3).

Результаты комплексной терапии вертебрально-мышечно-коронарного синдрома с применением комплекса немедикаментозной и медикаментозной терапии представлены на рисунке 9.



А. До лечения



Б. После лечения

Рис. 9. Визуальная диагностика в динамике терапии пациента В., 35 лет, страдающего пектальгическим синдромом

Наблюдение за нашими пациентами в течение нескольких лет после проведенного лечения продемонстрировало стойкий эффект от терапии при условии соблюдения пациентами рекомендаций по коррекции образа жизни и регулярных занятиях лечебной физкультурой.

Таким образом, МФБС плечевого региона сочетаются с биомеханическими нарушениями и изменениями двигательного паттерна. Для правильной диагностики осложнений биомеханических нарушений необходима визуальная диагностика и мануальное исследование с целью выявления ТТ и укороченных мышц.

Выявленные нарушения требуют биомеханической коррекции позвоночника, применения мягких техник мануальной терапии, рефлексотерапевтических методик, лечебной физкультуры. Медикаментозная терапия предусматривает назначение Ксефокама как мощного аналгезирующего средства и Келтикан, усиливающего аналгетический эффект и улучшающего регенерацию нервных волокон. Для уменьшения выраженности вегетативной дисфункции, в том числе пароксизмального типа ее течения, рекомендован фенибут.

Комплексный подход к терапии позволяет достичь позитивных результатов лечения данных заболеваний и сохранить результаты лечения в долгосрочной перспективе, избегая рецидивов заболевания, что подтверждается данными катамнеза в течение 1-5 лет.

UA/XEF/0317/0020

Статья напечатана при содействии
ООО «Такеда Украина».

V Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України

16-17 березня в м. Харків відбувся V Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики». Конгрес відбувається раз на п'ять років і збирає спеціалістів галузі з усієї країни.

Цьогоріч у широкомасштабному фаховому заході взяли участь понад 1000 провідних науковців і практичних лікарів зі всіх регіонів України. Організаторами конгресу виступили Національна академія медичних наук (НАМН) України, Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України, Науково-практичне товариство неврологів, психіатрів та наркологів України, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харківський національний медичний університет, Харківська медична академія післядипломної освіти. Конгрес проходив під головуванням академіка НАМН України Віталія Івановича Цимбалюка.

Програма конгресу включала такі теми:

1. Основні напрями наукових досліджень у неврології, психіатрії та наркології в умовах українських реалій.
2. Інноваційні підходи, основані на даних доказової медицини, в діагностиці, терапії та реабілітації осіб із неврологічними, психічними та наркологічними розладами.
3. Стан неврологічної служби в Україні та можливості й перспективи міжнародної співпраці в психіатрії та наркології.
4. Стан психіатричної та медико-психологічної допомоги в Збройних силах України в умовах проведення антитерористичної операції.

На пленарному засіданні конгресу з доповідями виступили директор ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», доктор медичних наук, професор Петро Власович Волошин, головний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Неврологія», завідувач відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», доктор медичних наук, професор Тамара Сергіївна Міщенко, заступник директора з наукової роботи, керівник відділу неврозів і пограничних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», доктор медичних наук, професор Наталія Олександровна Марута та організатори у сфері охорони здоров'я. Під час виступів було окреслено основні напрями наукових досліджень у галузі неврології, психіатрії та наркології, дійсність і перспективи неврологічної служби в Україні, шляхи покращення надання медичної допомоги при неврологічних і психічних захворюваннях.

Учасники конгресу зауважили, що неврологія, психіатрія, наркологія й медична психологія мають не тільки медичне, а й велике соціальне значення. Психоневрологічне здоров'я й психічне благополуччя не лише є основою якості життя та професійної діяльності людини, а й відіграє значну роль у зміщенні обороноздатності



країни, і це особливо важливо сьогодні в умовах гібридної війни, за якої інформаційно-психологічна складова має неабияке значення.

На пленарному засіданні на честь відкриття конгресу провідних спеціалістів галузі було урочисто відзначено почесними грамотами та пам'ятними статуэтками від імені організаційного комітету.

У рамках конгресу відбулося 6 науково-практичних симпозіумів, 6 секційних засідань неврологів, 4 секційні засідання психіатрів, 3 секційні засідання наркологів, 1 засідання медичних психологів, 5 освітніх лекцій, наради та майстер-класи, а також 244 стендові доповіді. Під час конгресу багато уваги було приділено результатам вивчення нових фармацевтичних препаратів, які застосовують у неврології та психіатрії. Інтерес широкої аудиторії викликали виступи доповідачів, присвячені висвітленню сучасних принципів діагностики й лікування шизофренії, депресії, біполярного афективного розладу та епілепсії.

Масштабні науково-практичні заходи, де медична спільнота з різних міст занурюється в атмосферу обміну інформацією, обговорює нагальні питання та ділиться новим досвідом, є як ніколи важливими під час трансформаційних процесів, що відбуваються в Україні. Це також прекрасна можливість залучення молодих кадрів у науку й практичну медицину.

Генеральними партнерами конгресу виступили український виробник лікарських засобів «Фарма Старт», компанія швейцарської фармацевтичної групи «АСІНО», американська фармацевтична компанія Pfizer та французька фармацевтична компанія Sanofi, які були представлені інформативними стендами.

Детальне викладення лекцій провідних фахівців у галузі неврології, психіатрії та наркології читайте в цьому та наступних тематичних номерах газети.

Випуск лікарських засобів для лікування шизофренії, депресії, біполярних афективних розладів, епілепсії та нейропатичного болю є провідним напрямом діяльності «Фарма Старт», компанії швейцарської фармацевтичної групи «АСІНО».

«АСІНО», міжнародна фармацевтична компанія зі штаб-квартирою в м. Цюрих, Швейцарія, вже понад 170 років спеціалізується на розробці й виробництві високоякісних генеричних та інноваційних лікарських засобів і просуває свою продукцію в інтересах пацієнтів у більш ніж 80 країнах світу. «АСІНО» постачає готову продукцію власної розробки і/або надає готові рішення – від розробки й реєстрації препаратів до контрактного виробництва, упаковки та логістики. Під брендом «АСІНО» компанія поширює високоякісну продукцію в країнах Близького Сходу, Південної Африки, СНД і Латинської Америки.

Більше інформації щодо діяльності «АСІНО» в Україні та світі можна отримати на офіційних веб-сайтах <http://www.acino.ua> та <http://www.acino.swiss> відповідно.



Препараты для купирования приступов мигрени: экспертные рекомендации и сетевой метаанализ

В настоящее время для купирования приступов мигренозной головной боли широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), например напроксен, ибuprofen, диклофенак и др., и специфические препараты – триптаны. В Украине представлены три препарата этого класса – суматриптан, золмитриптан и ризатриптан. По механизму действия триптаны являются избирательными агонистами серотонина, что имеет прямое отношение к патогенезу приступа мигрени. Согласно данным исследований до 60% пациентов, у которых аналгетики и НПВП оказались недостаточно эффективными, могут получить существенное облегчение приступов в результате приема триптанов (M.L. Diamond et al., 2004). В отличие от НПВП, которые следует принимать как можно раньше при появлении первых признаков мигренозной атаки, триптаны эффективны и при запоздалом приеме. Однако их не рекомендуется принимать превентивно, до начала приступа головной боли, например в период ауры, поскольку они могут вызывать спазм сосудов.

Триптаны признаны высокоэффективными средствами такими авторитетными экспертными организациями, как Европейская федерация головной боли (European Headache Federation – EHF), Американское общество головной боли (American Headache Society – AHS), Американская академия неврологии (American Academy of Neurology – AAN), Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies – EFNS). Данные препараты входят в практические руководства по ведению пациентов с мигренью с уровнем доказательности А: имеются большие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Однако в экспертных рекомендациях не отдаются предпочтения каким-либо представителям класса, поскольку в настоящее время проведено слишком мало прямых сравнительных исследований, чтобы сделать выводы о преимуществах одних препаратов перед другими. Немаловажно, что в некоторых практических руководствах, например EHF (2007), врачам рекомендуется предлагать пациентам лечение другими триптанами, если первый, второй или даже третий не оказывают должного эффекта. То есть, признавая классовые эффекты триптанов, авторы рекомендаций не исключают, что если не эффективен один представитель класса, то пациент может

лучше ответить на другой. Также остается без ответа вопрос, какие средства купирования мигрени более эффективны: триптаны или классические НПВП и аналгетики.

Современные методы доказательной медицины помогают находить ответы на эти вопросы. Для определения относительных различий эффективности препаратов, которые никогда не сравнивались между собой в контролируемых исследованиях, был предложен метод сетевого метаанализа (T. Lumley et al., 2002). Вооружившись данным методом, китайские исследователи проанализировали доказательную базу эффективности и безопасности различных триптанов и НПВП в купировании мигренозных атак (H. Xu, W. Han, J. Wang, M. Li, 2016).

В систематический обзор были включены данные 88 двойных слепых РКИ, опубликованных с 1993 по 2016 г. К исследованиям выдвигалось одно общее требование: диагноз мигрени должен устанавливаться по критериям Международного общества изучения головной боли (International Headache Society – IHS). 70 исследований (34 850 пациентов) имели две ветви: изучаемый препарат и плацебо или сравнение двух триптанов между собой. 17 исследований с 9085 участниками включали три ветви: как правило, триптан, НПВП и плацебо. Еще одно исследование с 287 пациентами включало четыре ветви сравнения: суматриптан, ацетилсалicyловую кислоту (ACK), ибuprofen и плацебо.

Традиционный метаанализ 25 РКИ с доступными попарными сравнениями подтвердил, что все изучавшиеся препараты превосходят плацебо по эффективности купирования приступов мигрени. Отмечалась тенденция к более высокой эффективности ризатриптана и элэтириптина в сравнении с другими триптанами по пропорциям пациентов, у которых боль была полностью купирована в течение первого часа после приема дозы. В связи с тем, что количество прямых сравнительных исследований ограничено, исследователи перешли к сетевому метаанализу. Этот статистический метод позволяет сгенерировать больше пар сравнения на основании данных, извлеченных из всех исследований, и ранжировать препараты по критериям эффективности и безопасности.

По критерию «свобода от боли в первый час после приема дозы» в классе триптанов выделены два лидера: элэтириптан и ризатриптан с достоверным превосходством над золмитриптаном (рис. 1). Все триптаны, кроме наратриптина и алмотриптина, превзошли плацебо. Остальные сравнения были статистически не значимыми.

По критерию «свобода от боли в первые 2 ч после приема дозы» элэтириптан превосходил суматриптан, золмитриптан, алмотриптина, ибuprofen и ACK. Ризатриптан оказался эффективнее, чем суматриптан, золмитриптан, алмотриптина, ибuprofen и ACK (рис. 2). Статистической достоверности не хватило, чтобы показать различия между алмотриптином и ризатриптином.

Частым спутником головной боли мигренозного типа является тошнота, иногда оказывающая более дезадаптирующее влияние на пациентов, чем собственно гемикрания. По критерию «купирование тошноты, связанной с мигренью, в первые 2 ч после приема дозы» ризатриптан оказался достоверно более эффективным, чем суматриптан, в то время как другие изучавшиеся средства, включая комбинацию суматриптан + напроксен, существенно не отличались даже от плацебо (рис. 3).

Среди других выводов метаанализа интересно отметить следующие:

– переносимость НПВП, особенно ибuproфена и диклофенака натрия, при купировании приступов мигрени в целом лучше, чем у триптанов (что подтверждает рекомендации профильных ассоциаций назначать в первую очередь НПВП для купирования головной боли, а триптаны – при неэффективности НПВП);

– диклофенак натрия оказался самым эффективным среди изучавшихся НПВП для купирования приступов мигрени;

– комбинация суматриптан + напроксен более эффективна в плане предотвращения рецидива мигрени и лучше переносится, чем монотерапия суматриптаном, несмотря на то что механизмы взаимодействия суматриптина и напроксена в данной комбинации до сих пор остаются недостаточно изученными.

Источник: H. Xu et al. The Journal of Headache and Pain, 2016; 17: 113.

Подготовил Дмитрий Молчанов

RIZO-PUB-032017-013

РІЗОПТАН®

різатріптан



- Швидко та ефективно позбавляє від нападу мігрені¹⁻³

- Доведена біоеквівалентність оригінальному ризатріптану⁴

- Один з найдоступніших за ціною ризатріптанів в Україні⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІЗОПТАН®. Дієча речовина: ризатріптан; 1 таблетка містить ризатріптан бензоату 14,53 мг у перерозчиненні на ризатріптан 10 мг. Лікарська форма: Таблетки. Фармакотерапевтична група: Засіб, що застосовується при мігрені. Селективний агоніст 5-HT1-рецепторів серотоніну. Ризатріптан. Код ATХ N02C C04. Фармакологічні властивості: Ризатріптан селективно з високою афінітетю залягається з рецепторами лодибрин 5-HT1B і 5-HT1D. Терапевтична активність ризатріптану при лікуванні мігренозного головного болю може бути пояснена його агоністичним впливом на рецептори 5-HT1B та 5-HT1D екстракоронаральних кровоносних судин, які, як вважається, розташовані під час нападу, і трічастих сенсорних нервів, які інервують їх. Активність рецепторів 5-HT1B та 5-HT1D може призвести до зумніння інтракоронаральних кровоносних судин, які викликують біль, і інгібування вивільнення нейропептиду, що веде до зниження запалення чутливих тканн і зменшення передачі центрального трименіального болевого сигналу. Показання: Неіндукована терапія фази головного болю при нападах мігрені, з аурою або без. Протипоказання: Гіперчувствливість до ризатріптану або будь-якої подібної речовини. Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидаз (MAO). Тяжка пінкова або тяжка ниркова недостатність. Порушення мозкового кровообігу або тріангулярна шемічна атака в анамнезі. Помірна або тяжка артеріальна гіпертензія, а також непідконтрольна легка артеріальна гіпертензія. Встановлення хвороби коронарних артерій, у тому числі шемічна хвороба серця (стенокардія, інфаркт міокарда) або анатеміза (засміченість шемічної хвороби серця або стенокардія). Принципи лікування: Захворювання периферичних кровоносних судин. Одночасне застосування ризатріптану і протагаміну, похідних алканолів ріжків (включаючи метцетерін) або інших агоністів рецептора 5-HT1B/D. Побічні реакції: Безсоння, запalomorenня, сонливість, парестезія, головний біль, гіпестезія, зниження розумової активності, серцебігання, підвищений дискомфорту у горлі, нудота, сухота у роті, бл�вання, дарах, дисплесія, почеврення, відсутність тяжкості, астені/втома, біль у житлі або грудях (розглянуті скорочено, для детальнішої інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відповідності: За реєстр. Р. П. МОЗ України №01/15160/01/01, Наказ МОЗ України від 18.05.2016 №453. Виробник: ТОВ «Фарма Старт» | Кульпарківський, 3, Київ | Код реєстрації: 03124. Код реєстрації: 03124. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно Груп, Швейцарія. Повна інформація про застосування в інструкції по використанню та вилучення з аптечного асортименту. Інформація для медичних установ та лікарів, і дір розповсюдження на семінарі, конференції, симпозіумах з медичною тематикою.

Швейцарська якість, українська ціна

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





I.А. Марценковський, д. мед. н., відділ психічних розладів дітей та підлітків, Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, м. Київ

Соціальна психіатрія у світі, що швидко змінюється

За підсумками 22-го Всесвітнього конгресу із соціальної психіатрії

(30 грудня 2016 р. – 4 січня 2017 р., м. Нью-Делі, Індія)

22-й Всесвітній конгрес із соціальної психіатрії відбувся у м. Нью-Делі (Індія) 30 грудня 2016 р. – 4 січня 2017 р. Конгрес був організований Всесвітньою асоціацією соціальної психіатрії й відбувався під гаслом «Соціальна психіатрія у світі, що швидко змінюється».

У роботі конгресу взяли участь 957 делегатів із 48 країн світу, з Європи – 149 (з Великої Британії – 31, Нідерландів – 10, Франції – 8, Фінляндії – 8, Німеччини – 8, Швейцарії – 6, України – 4, Вірменії – 3, Білорусі – 1, Литви – 1), із Південної Америки – 4, з Північної Америки – 30 (із США – 20, Канади – 10), з Африки – 18, Японії – 25, Азії – 701 (з Індії – 637, Шрі-Ланки – 13).

У рамках конгресу відбулося 76 наукових симпозіумів, 14 майстер-класів, 17 сесій рефератів, 15 постерних сесій.

Пленарну сесію було присвячено концептуальним питанням соціальної психіатрії.

Професор Норман Сарторіус (Асоціація поліпшення програм психічного здоров'я, м. Женева, Швейцарія) виступив із доповіддю на тему «Охорона психічного здоров'я дітей та підлітків: проблеми і перспективи на майбутнє». Доповідач акцентував увагу на значущості питань охорони психічного здоров'я дітей для соціальної політики країн усіх континентів, країн із різними рівнями економічного розвитку, різними культурами. Він визначив соціально-економічні та інші чинники середовища, у якому формується психічне здоров'я дитини, окреслив форми догляду за дітьми та підлітками як можливі засоби зміцнення психічного здоров'я та сприяння розвитку. Основний акцент у доповіді було зроблено на «позитивному контексті психічного здоров'я» для дітей і підлітків: боротьбі зі стигмою та сприяння розвитку, організації догляду, заходам, що мають забезпечити стійкість до стресу, сформувати прихильність до здорового способу життя. Перспективні механізми профілактики психічних та емоційних розладів, на думку професора Н. Сарторіуса, можна реалізувати у сучасних клінічних практиках з урахуванням культурального контексту.

Варма К. Віджой (лікар-консультант із медичного центру м. Форт-Уейн, штат Індіана, США) у доповіді «Соціальна справедливість і примус в індійській психіатрії – оксюморон?» висвітлив особливості примусу та обмежень у сучасній системі психіатричної допомоги в Індії. Оксюморони, як відомо, – це мовні звороти, які об'єднують і зіставляють елементи, що здаються суперечливими, проте містять приховану точку, в якій об'єднуються. Оксюморони проявляються в різних контекстах: ненавмисних помилках, виразах, які використовують навмисно, аби підкреслити парадокс. У психіатрії для позначення пародокального співіснування на перший погляд несумісних почуттів і переживань використовують дефініцію амбівалентності (наприклад, «мені сумно і легко, журача мої світла»).

Практика примусу й застосування обмежень існує в кожній країні світу, в певних межах її використання легалізовано й санкціоновано в психіатричній практиці. Жодна країна наразі не запропонувала повну заборону на застосування примусових (недобровільних) заходів меличного та виховного характеру.

В усіх країнах світу законодавці намагаються врегулювати застосування примусу, зокрема обмежити випадки, у яких до нього вдається, окрім обґрунтуванням – крайніми випадками. Закон «Про психічне здоров’я», ухвалений у Індії в 1987 р., встановлює, що «жодна психічно хвора людина не може бути під час лікування піддана будь-яким фізичним чи психічним приниженням, жорстокому ставленню». Біль про психіатричну допомогу (Mental Health Care Bill, 2016) не підтримує використання утримуючих пристрій і вжиття заходів безпеки, пов’язаних із практикою примусу. Індія є учасником Конвенції про права інвалідів (Convention on Rights of Persons with Disabilities, 2006) та окремого протоколу до неї (Optional

Protocol, UNCRPD, 2007), тож зобов'язалася захищати права людей серед пацієнтів із психічними розладами. Отже, акцент на соціальній справедливості для осіб, які страждають психічними розладами, є беззаперечним і зрозумілим. Проте в Індії до примусу та обмежень щодо пацієнтів із психічними захворюваннями, як і раніше, вдаються вихователі й учителі під час надання освітніх послуг, члени родин споживачів психіатричних послуг, фахівці в галузі психічного здоров'я. Доповідач озвучив дані з різних джерел, які продемонстрували невідповідність між гуманістичними нормами міжнародного права і національного законодавства та насильством і соціальною дискримінацією, що поширені в сучасній індійській практиці. В Індії

Професор Мурті Р. Срініваса (Шрі-Шанкар – онкологічна лікарня та науково-дослідний центр, Шанкар-Мутт, м. Бангалор, Індія) презентував доповідь на тему «Тяжкі психічні розлади: від пізакін до громади, Індійський досвід».

Досвід Індії з реформування організації психіатричної допомоги особам із тяжкими розладами психіки вражає масштабністю та послідовністю. Протягом останніх трох століть догляд за тяжко-

хворими пацієнтами перемістився з місць позбавлення волі в притулки, а згодом – у психіатричні лікарні та громади з підтримкою проживання в суспільстві. Існували три рушійні сили для цих змін. По-перше, досвід економічно розвинених країн зі значною кількістю великих психіатричних лікарень, який свідчив про шкідливі наслідки інституалізації психіатричної допомоги та десоціалізацію хворих. По-друге, це прагнення зробити психіатричні послуги доступними для всіх груп населення. По-третє, це визнання та безумовне дотримання прав людини під час соціальної підтримки та лікування осіб із розладами психіки.

Психіатричну допомогу в Індії ніколи не надавали організовано і лише у великих психіатричних лікарнях; особи з тяжкими психічними захворюваннями переважно жили з родинами, залишалися в громадах. Країна не мала проблем із необхідністю децентралізації психіатричної допомоги, закриттям психіатричних лікарень, дей-ституалізацією психіатричних послуг.

Індійські фахівці вдосконалили надання психіатричних послуг громадянам, спираючись на традицію догляду та підтримки в суспільстві, послідовно проводили курс на надання послуг безпосередньо в громаді. Під час надання психіатричної допомоги сервіси були зосереджені не так на усуненні тих чи інших проявів психічних розладів, як на відновленні соціального функціонування. Потенціал родини, залучення членів сім'ї в процес допомоги використовували у разі тяжких психічних розладів починаючи з 50-х рр. XIX століття.

Інноваційними стали: інтеграція охорони психічного здоров'я із загальною лікарняною допомогою; інтеграція охорони психічного здоров'я з первинною медико-санітарною допомогою; розвиток сучасних технологій у сфері комунікації, таких як телепсихіатрія, і найголовніше – створення широкого спектра послуг безпосередньо на рівні громад.

Усі ці зусилля були обґрутовані науковими дослідженнями та супроводжувалися переглядом законодавства в сфері психічного здоров'я. Завданнями на майбутнє є подальше розширення прав і можливостей споживачів психічних послуг та їхніх родин, мінімізація стигматизації та дискримінації, збільшення доступу до закладів освіти, підтримка зайнятості.

Для вирішення поставлених завдань, на думку професора, важливо переглянути суспільні пріоритети, визнати охорону психічного

здоров'я одним із них, забезпечити більш справедливе фінансування цього напряму медицини та соціальної політики.

Професор Джос Мігель Кальдас де Алмейда (Медична школа Нового університету Лісабона, Португалія) виступив із доповідю «Швидкий перехід до соціальної інклузії та соціальної допомоги на рівні громад: від досліджень до дій».

Доповідач акцентував увагу на тому, що на сьогодні у світі існує консенсус щодо необхідності переходу від моделі медичної допо-

моги, побудованої на основі медичних закладів, до системи, яка спирається на організацію догляду на рівні громад і психіатричних відділень у лікарнях загального профілю.

Громадські служби психічного здоров'я сприяють більшій до-
ступності, безперервності послуг, кращому задоволенню особливих
потреб більшості користувачів, забезпечують більшу ефективність
захисту прав людини і запобігання стигматизації під час надання
психіатричних послуг. Суттєво нової моделі є створення структурова-
ної співпраці зі службами первинної медико-санітарної допомоги,
а також ефективна координація послуг систем охорони здоров'я
та соціального обслуговування.

Професор наголосив, що, незважаючи на міжнародне поширення цієї ідеї, перехід до організації сервісів на рівні громад виявився надзвичайно складним для більшості країн світу. У багатьох країнах людей із психічними розладами все ще місяцями і навіть роками утримують у великих психіатричних лікарнях тривалого перебування, вони проживають у поганих умовах, із недостатнім рівнем медичних послуг, часто стають жертвами порушень прав людини. І навіть у тих країнах, де було досягнуто прогресу в процесі переходу до позалікарняної допомоги, неабияк часто ресурси, які спрямовують на нові послуги, занадто обмежені, унаслідок чого психосоціальні потреби людей із психічними розладами залишаються переважно незадовільними.

із психічними розладами залишаються переважно незадоволеними.

Узагальнюючи свій виступ, доповідач наголосив, що ситуація, яка склалася в багатьох країнах світу, є результатом низького політичного пріоритету, недостатнього фінансування національних систем охорони психічного здоров'я, відсутності міжсекторальної взаємодії медичних сервісів та соціальних служб, труднощів з інтеграцією психічного здоров'я в систему первинної медико-санітарної допомоги. Основне



Співробітники відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології обстежили 240 дітей ясельного віку з РАС у віці від 18 до 36 місяців. Для діагностики використовували діагностичне інтер'ю аутизму з переглядом (ADI-R), шкалу ADOS, оцінку розвитку залучених у дослідження малюків проводили за скринінговим опитувальником ASQ:SE, а також тестом PEP-R та шкалою Вайнленда. Діти були рандомізовані у дві групи, які отримували 20 год терапії на тиждень упродовж 40 тиж: із першою групою

завдання полягає в тому, аби привести в дію, як на національному, так і на міжнародному рівнях, політику і стратегії, необхідні для ефективного подолання цих бар'єрів.

Українські спеціалісти, які брали участь у конгресі, представили шість доповідей.

Більшість доповідей співробітників Українського НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології були присвячені соціальним аспектам психічних розладів унаслідок психічної травматизації.

Доповідачі з Японії презентували дослідження про психіатричні наслідки аварії на АЕС у префектурі Фукусіма (модератором симпозіуму була професор О.О. Хаустова). Результати досліджень, які озвучили японські вчені, не підтвердили отримані після аварії на Чорнобильській АЕС дані українських науковців щодо наслідків хронічного впливу на психіку людини невисоких доз радіації з формуванням пострадіаційних енцефалопатій.

Доповідь О.О. Хаустової у співавторстві з Н.В. Коваленко «Психічні та поведінкові розлади у внутрішньо переміщених осіб: психопатологічні особливості» було присвячено проблемам психічного здоров'я у вимушених переселенців. Зазначалося, що відсутність позитивної мотивації для переміщення і фізична неможливість подальшого переїзду власному дому, психічна травматизація, зумовлена гібридною війною, труднощі з адаптацією до нового становища не змінно супроводжуються формуванням специфічного травматичного досвіду внутрішньо переміщених осіб. За результатами проведеного дослідження встановлено, що найбільш поширеними у таких осіб були психогенні депресії, тривожні та соматоформні розлади. Було обстежено 3 групи хворих: особи пенсійного віку з тяжкою хронічною соматичною хворобою і/чи інвалідністю внаслідок цієї хвороби; інваліди внаслідок психічного захворювання та особи, які не мали хронічних захворювань та інвалідності. Особи з тяжкими захворюваннями виявилися найбільш уразливими до специфічної психотравмальної ситуації, пов'язаної з вимушеним переселенням.

I. Марценковська у співавторстві з Т.В. Ільницькою виступила з доповіддю «Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) у пацієнтів з історією розладу з дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ): клінічний поліморфізм і особливості терапії». Автори дослідження рандомізували 76 пацієнтів (ветеранів воєнних дій на Сході України), психічні розлади у яких відповідали критеріям DSM-5 для ПТСР і РДУГ.

Пацієнтів випадковим чином поділили на дві групи: перша група отримала 3 сеанси коротких психосоціальних втручань і 5 сеансів когнітивно-поведінкової травма-фокусованої терапії; друга група отримала 3 сеанси коротких психосоціальних втручань і атомоксетин у дозі 40–60 мг. Тривалість контролюваної терапії становила 16 тиж.

Відтак було виділено два варіанти клінічного фенотипу ПТСР: 1) із поведінковими розладами, імпульсивністю та РДУГ у преморбіді; 2) із розладами сну й повторюваними спогадами та рекурентною депресією і/чи тривожними розладами в преморбіді. Результати дослідження вказують на більш швидке зниження симптомів ПТСР і поліпшення психосоціального функціонування після когнітивно-поведінкової терапії у пацієнтів другої, після терапії атомоксетином – першої групи.

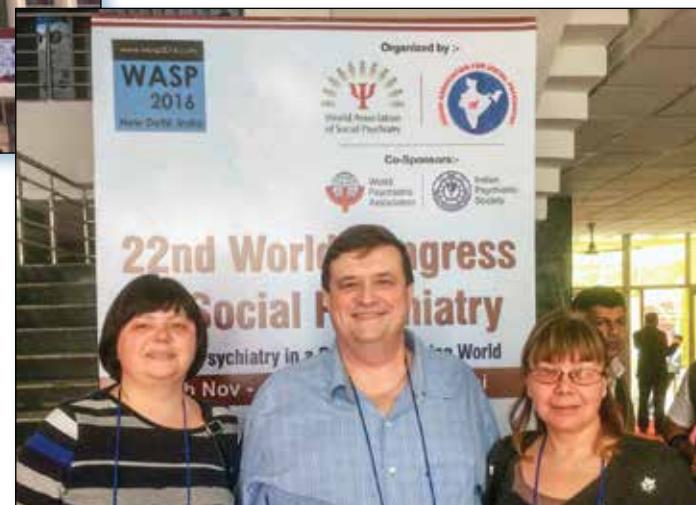
Зроблено висновок, що РДУГ в особистій та сімейній історії ветеранів війни є передвісником тяжких порушень соціальної адаптації в майбутньому. У таких випадках слід рекомендувати призначення атомоксетину одночасно з травма-фокусованою терапією.

На конгресі також обговорювали тему участі волонтерів у наданні послуг у сфері охорони психічного здоров'я і наскільки корисною та ефективною може бути така допомога.

Окрім питання – участь батьків, груп первинної підтримки дітей у системі охорони психічного здоров'я.

На симпозіумі «Психічне здоров'я дітей та підлітків» I.A. Марценковський виступив із доповіддю «Порівняння ефективності поведінкової терапії, яку проводять неспеціалісти (батьки) і атестовані фахівці у дітей у віці до трьох років із первазивними порушеннями розвитку». Стратегія лікування дітей із розладами аутистичного спектра (РАС) включає ранні інтенсивні поведінкові втручання та методику Ловааса (або АВА-терапію – Applied Behavioral Analysis) для дітей старшого віку, які спираються на позитивну підтримку бажаних форм поведінків і мають на меті модифікацію поведінки на основі методології навчання.

Більшість дітей із РАС, особливо в країнах із низьким рівнем доходу, мають обмежений доступ до сертифікованих АВА-терапевтів. Якби навченні фахівцями батьки були у змозі забезпечити такі терапевтичні втручання або їх окремі фрагменти, то набагато більше дітей із РАС змогли б дістати доступ до лікування.



працювали сертифіковані терапевти, з другого – батьки, які пройшли спеціальний тренінг із супервізією фахівців. Було встановлено, що терапія, яку здійснювали сертифіковані терапевти, виявилася ефективнішою, ніж поведінкові втручання неспеціалістів. Проте втручання, які проводили батьки, було достатньо ефективними для того, щоб рекомендувати їх в умовах обмежених ресурсів.

На симпозіумі також була представлена доповідь О.О. Хаустової у співавторстві з О.С. Чабаном та Л.М. Трачук «Посттравматичні психопатологічні феномени у дітей та підлітків, які проживають у зоні воєнних конфліктів і прилеглих районах на Сході України». За результатами дослідження дітей, що мешкають на територіях Харківської, Дніпропетровської, Запорізької областей, а також окупованих районів Луганської та Донецької областей, автори виявили високу (83%) поширеність розладів психіки та поведінки у дітей, які безпосередньо мешкають у зоні конфлікту. Діти старшого віку демонстрували більше психопатологічних проблем, аніж діти молодшого віку. Батьки дітей рідко зверталися по професійну допомогу, щоб допомогти дітям подолати стрес. Незважаючи на достатню кількість пропозицій від волонтерських організацій, у цих регіонах спостерігався низький рівень звернення по психологічну допомогу. Це пояснюється тим, що зазвичай родини шукали підтримки з боку своєї сім'ї та друзів, демонструючи певну недовіру до психологічних послуг добровольців.

Питання зв'язку безпритульності та психічного здоров'я обговорювали на окремому симпозіумі.

J. Moore звернув увагу учасників конгресу на те, що дефініцію «безпритульний», або «безхатько», використовують для позначення різних популяцій у континуумі незадовільних умов проживання – від картонних коробок до гуртожитків. Тому не дивно, що оцінки числа безхатьків українські відрізняються від дослідження до дослідження залежно від застосуваної дефініції та від впливів політичного характеру. Наприклад, оцінки кількості безпритульних в Англії та Уельсі коливаються від 2 тисяч, якщо під безхатьками розуміти людей, які ноочують просто неба, до 75 тисяч, якщо сюди зарахувати мешканців спеціальних гуртожитків, нічліжок, а також самоселів. Так само коливаються оцінки кількості психіатричної госпіталізації осіб без певного місяця проживання. Частково ці коливання також пояснюються відмінностями у використанні цього терміна різними психіатрами, які працюють навіть у рамках однієї медичної структури.

На думку T.K.J. Craig, безпритульні молоді люди порівняно з їхніми однолітками, які забезпеченні житлом, мають менше шансів не тільки отримати власне житло, а й здобути початкову освіту. Крім того, більш імовірно, що в дитинстві вони були занедбані, зазнавали жорстокого поводження і відторгнення з боку батьків; 40% із них виховувалися в дитячих будинках та інших закладах. Професор навів дані, які свідчать про те, що у Великій Британії спостерігається не лише зростання кількості безпритульних, а й поширеність з-поміж них психічно хворих: наркозалежних, осіб з афективними й особистісними розладами. Посedання психічного захворювання і розладів, спричинених уживанням психоактивних речовин, на сьогодні є правилом, а не винятком, і найбільше стає на заваді ефективному лікуванню та реабілітації.

Професор піддав критиці припущення, що збільшення кількості психічно хворих безпритульних зумовлено закриттям психіатричних лікарень і недосконалістю альтернативних служб позалікарняної допомоги, покликаними посісти їхнє місце. Існують переконливі докази того, що це не дуже значущий фактор. Встановлено, що менше 5% пацієнтів, які тривалий час перебували в психіатричних лікарнях і були залучені в дослідження, після їх закриття стали безпритульними.

Отже, якщо закриття психіатричних лікарень не мало прямого впливу на обговорювану проблему, майже не виникає сумнівів щодо важливості продовження процесів деінституалізації в психіатрії.

ЕСЦИТАМ

есциталопрам



- **Доведена ефективність при депресіях і тривогах¹⁻⁴**
- **Біоеквівалентний оригінальному есциталопраму⁵**
- **Один з найдоступніших за ціною есциталопрамів в Україні⁶**



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЕСЦИТАМ. Діюча речовина. Есциталопрам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Фармакологічні властивості. Есцитам є антидепресантом з підвищеною активністю відносно 5-HT, що зумовлюється високою спорідненістю до основного взаємодіючого елемента і суміжного з ним алергічного елемента транспортера серотоніну та не має зовсім або має дуже слабку здатність зв'язуватися з міжрецепторами, включною серотонінові 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-рецептори, дофамінові D₁-та D₂-рецептори, α₁-α₂-β-адренергічні рецептори, гістамінові H₁-м-холінергетори, бензодіазепінові та опіатні рецептори. Показання. Лікування великих депресивних епізодів, панічних розладів з або без агорафобії, соціальних тривожних розладів (соціальний фобія), генералізованих тривожних розладів, обсесивно-компульсивних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до есциталопраму або до інших антидепресантів, фенотиазинових, блокаторів 5-HT₂-рецепторів, блокаторів субтипу α₁-рецепторів. Недотримання звичок, залежність від алкоголя, наркотиків, психозів, артрапії, міалгії, розлади, синдрому пізньої алергії, анорексії, змінення підірв, імпотенція, втома, пірексія, збільшення маси тіла, симптом відмінно тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П., МОЗ України, від 02.09.2013 №771. Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Ліпса, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів, виданих для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на супермаркети, кінотеатри, супермаркети з медичною тематикою.

1. Boulenger et al. Clin Med Res Opin 2006; 22:1331-4. 2. Khan et al. Clin Drug Invest 2007; 27:481-92. 3. Montgomery et al. Int J Psychopharmacology 2006; 21:297-309. 4. Baldwin et al. Br J Psychiatry 2006; 189:264-1. 5. Bioequivalence Study Number 2007-003996-38, Clin. Report. Dec. 2007, Summary, p. 8. 6. Тинкевик «Аптека», <http://www.apteka.ua>

ESCPIM-032016-005

Швейцарська якість, українська ціна

ТОВ Фарма Старт | бульвар Івана Лепсе, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія
Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino-pharma.com

acino

ФАРМАСТАРТ

ЛЕВІЦИТАМ

л е в е т і р а ц е т а м



- Доказанная эффективность при парциальных и генерализованных (в том числе миоклонических) типах припадков^{1, 2}
- Достоверно уменьшает частоту припадков у взрослых в комплексной терапии рефрактерной эпилепсии^{3, 4}
- Благоприятный профиль безопасности⁵
- Один из самых доступных по цене леветирацетамов в Украине⁶



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕВІЦИТАМ. Действующее вещество: леветирацетам. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 250 мг или 500 мг. Раствор оральный 1 мл. Фармакологическая группа. Противоэpileптические средства. Леветирацетам. Фармакологические свойства. Леветирацетам влияет на внутринейрональном уровне Ca^{2+} путем частичного подавления тока через Ca^{2+} каналы N-типа и снижения высвобождения Ca^{2+} из интранейронального депо, частично нивелирует подавление ГАМК- и глицинерегулируемого тока, обусловленное действием цинка и β-карболовин, а также связи со специфическими участками в тканях мозга, местом связывания белков-антагонистов. Показания. Монотерапия (при отсутствии эффекта от первичного лечения) и в комплексной терапии парциальных припадков со вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков старше 16 лет, у которых отсутствуют диагностические критерии пароксизмальной гиперсенсибилизации. Показания к монотерапии (при отсутствии эффекта от первичного лечения) – парциальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 6 лет (для раствора орального), больных эпилепсией миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет, больных ювенильной миоклонической эпилепсией; первично генерализованные судороги (генетико-клинический) припадков у взрослых и подростков старше 12 лет; больных идиопатической генерализованной эпилепсией. Противопоказания. Повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пиропионам, а также к каким-либо компонентам препарата. Побочные реакции (действия). Сонливость, головная боль, головокружение, лептотия, судороги, трепет, нарушение работы сердца, брадикардия, агрессивность, нарушение координации движений, парез, паралич, парестезии, судороги, дислексия, тошнота, рвота, анорексия (риски повышения при одновременном применении с спиритуатом), вертиго, назообструкция, кашель, кожные сыпи, астения/утомляемость. Категория отпуска. По решению Р.П. МЗ Украины: таблетки — №ЛУА/11396/01/01, №ЛУА/11396/01/02, Приказ МЗ Украины от 01.02.2016 №53; раствор оральный — №ЛУА/11396/02/01, Приказ МЗ Украины от 16.03.2016 № 197. Производитель: ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульвар И. Лепсе, 8. «Фарма Старт» является частью швейцарской фармацевтической компании «Асино Фарма АГ». Полная информация находится в инструкциях по медицинскому применению препаратов. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1. Lyseng-Williamson KA. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489–514. 2. Kovacic M., Cordivari C., Bhatia K. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47–62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324–6. 4. Tonekaboni S.H., Ghazavi M., Karimzadeh P. et al. 2010 Aug; 90(3):273–7. 5. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324–6. 6. Еженедельник «Аптека», <http://www.apteka.ua>

Швейцарское качество, украинская цена

ООО Фарма Старт | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина
Компания Acino Group, Швейцария
Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino-pharma.com



Курс ILAE-СЕА ЗЭГ и эпилепсия в Украине: междисциплинарное обсуждение актуальных проблем

Использование электроэнцефалографии (ЭЭГ) в клинической практике началось в 1930-х гг., и достаточно быстро выяснилось, что данное исследование играет важную роль в диагностике эпилепсии. В настоящее время ЭЭГ входит в стандартный алгоритм обследования пациентов с заболеваниями эпилептического или предположительно эпилептического генеза. Кроме того, результаты ЭЭГ используются при выборе лечения эпилепсии и контроле его эффективности. С развитием медицинских технологий широкое распространение получил метод видео-ЭЭГ-мониторинга, что позволило визуализировать сложные в клиническом отношении судорожные приступы с параллельной регистрацией ЭЭГ-данных.

16-17 марта в г. Киеве в рамках образовательной программы Европейской комиссии Международной противоэпилептической лиги (ILAE-СЕА) состоялся курс ЭЭГ и эпилепсии «Практические аспекты записи, чтения и интерпретации ЭЭГ у взрослых и детей», в том числе ЭЭГ-видео и семиология. Мероприятие прошло по инициативе Украинской противоэпилептической лиги (УПЭЛ) и Благотворительного фонда развития инноваций медицины «РИМОН» при поддержке фармацевтической компании «Асино Фарма Старт». В нем приняли участие ведущие украинские специалисты в области неврологии и психиатрии. Курс вел эксперт международного уровня, доктор философии, профессор медицины, глава целевой группы по дистанционному образованию Международной противоэпилептической лиги (ILAE) Вальтер ван Эмде Боас (Нидерланды). В рамках курса были рассмотрены практические вопросы записи, чтения, интерпретации интерикального и иктального ЭЭГ-исследования, видео-ЭЭГ, семиология ЭЭГ при эпилепсии у взрослых и детей. Наибольший интерес слушателей курса вызвали клинические случаи, представленные профессором Вальтером ван Эмде Боасом. Также слушатели курса представили для совместного разбора и обсуждения собственные сложные и спорные клинические случаи.

Мы попросили участников мероприятия рассказать о впечатлениях, которые произвели на них два информационно насыщенных дня, проведенные в лекционном зале.



Ведущий научный сотрудник ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков), вице-президент УПЭЛ, президент Харьковского отделения УПЭЛ, доктор медицинских наук Андрей Евгеньевич Дубенко:

— Сегодня ЭЭГ-исследование позволяет ответить на многие важные вопросы, касающиеся природы, типа и локализации приступов, дифференциальной диагностики пароксизмальных состояний, формы эпилепсии. Своевременная диагностика эпилептической природы судорожных приступов позволяет начать раннюю терапию современными препаратами, которые обладают высокой эффективностью, поэтому роль ЭЭГ трудно переоценить. Однако мало провести ЭЭГ-исследование – важно верно интерпретировать полученные данные.

В рамках международных научно-практических школ и курсов, организованных ILAE-СЕА, ученые и практические врачи могут совместно обсудить все актуальные вопросы, которые возникают в рутинной практике. В течение двух дней (16 и 17 марта) мы смогли не только прослушать лекции известного в Европе эксперта – Вальтера ван Эмде Боаса, но и обсудить с ним наши сложные клинические случаи, узнать его точку зрения по поводу диагнозов и правильного лечения пациентов. Его участие в украинском мероприятии, формат и наполнение которого смело можно назвать уникальным, – настоящий подарок для всех нас.



Заведующий отделением функциональной нейрохирургии и нейромодуляции ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Константин Романович Костюк:

— Несмотря на достижения современной фармакологии, около 30-35% больных эпилепсией остаются резистентными к медикаментозной терапии. Эти больные требуют более детального обследования и являются кандидатами на проекционное вмешательство. Детализированное обследование позволяет отобрать пациентов для нейрохирургического лечения, у которых оно может быть эффективным, и важная роль при этом отводится видео-ЭЭГ-мониторингу, который дает возможность оценить не только внешние проявления пароксизма, но и активность головного мозга в этот момент.

Хочу отметить, что взаимодействие неврологов и нейрохирургов является важным условием выбора оптимальной стратегии ведения пациентов с эпилепсией, резистентных к медикаментозной терапии. Далеко не всегда ситуацию в области такого междисциплинарного сотрудничества можно было назвать удовлетворительной, но за последнее время она изменилась к лучшему. Сегодня неврологи уже могут прогнозировать неэффективность противоэпилептической терапии и направлять таких пациентов к нам на консультации. У нас налажены контакты с неврологами Киева, Одессы, Винницы, Львова, Харькова, и во многом это произошло благодаря проведению совместных

научно-практических мероприятий, на которых мы делимся собственным опытом и видением проблемы, а также получаем ценную информацию от коллег-неврологов.

На заседаниях 16-17 марта происходил разбор тяжелых клинических ситуаций, которые демонстрировали актуальность нейрофизиологических исследований в решении вопроса о проведении хирургических вмешательств у пациентов с эпилепсией. Таким образом, этот курс ЭЭГ и эпилепсии стал очередным шагом в укреплении междисциплинарного сотрудничества в области эпилептологии.



Заведующая неврологическим отделением Городской детской больницы № 3, руководитель детского центра эпилепсии (г. Одесса) Татьяна Ивановна Бочарова:

— Клинический опыт, полученный в процессе функционирования эпилептических центров Украины подтверждает, что при всестороннем обследовании и prolonged наблюдении пациентов с эпилепсией можно добиться полного контроля над приступами, сохранения и улучшения качества жизни больного, предупредить дезадаптацию и инвалидность, оптимизировать затраты на лечение. ЭЭГ-мониторинг и правильная интерпретация его результатов имеют при этом важнейшее значение.

Курс ЭЭГ и эпилептологии оказался очень познавательным, информационно насыщенным и интересным. Бесценная теоретическая часть в изложении профессора Вальтера ван Эмде Боаса и большое количество клинических случаев, представленных на мероприятии, удерживали внимание аудитории на протяжении двух дней, и зал был полон с самого утра и до окончания выступлений. Я думаю, что такие школы позволяют и врачам районных больниц, и ведущим специалистам в области эпилептологии узнавать что-то новое, обмениваться опытом, значительно пополняя свой багаж знаний и идей.



Старший научный сотрудник отдела детской психоневрологии и пароксизмальных состояний ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков) Елена Юрьевна Пилипец:

— В области детской эпилептологии имеется много проблем, среди которых – большое количество своеобразных феноменов, требующих дифференциальной диагностики; несвоевременная диагностика эпилепсии, приводящая к ухудшению когнитивных способностей, торможению формирования моторных навыков у детей; правильный подбор терапии и так далее. Если говорить об ЭЭГ-диагностике, то часть проблем совпадают с таковыми в области «взрослой» эпилептологии, однако есть и свои особенности, связанные со сложностями проведения качественного ЭЭГ-исследования у детей раннего возраста или с нарушениями поведения. Тем не менее необходимо отметить, что благодаря возможности обмена информацией и возросшему интересу к проблемам ведения детей с эпилепсией уровень диагностики этого заболевания, в том числе с использованием ЭЭГ, в последние годы значительно повысился. Такие мероприятия, как сегодняшний курс ЭЭГ и эпилепсии, способствуют не только повышению уровня знаний неврологов, но и объединению врачей разных специальностей – неврологов, нейрохирургов, психиатров, функционалистов в борьбе с эпилепсией.



Кандидат медицинских наук, детский невролог клиники «Оберіг» (г. Киев) Анатолий Анатольевич Омельяненко:

— Хотелось бы, чтобы в дальнейшем курсы и школы по эпилептологии оставались на таком же высоком уровне, как прошедший курс ЭЭГ и эпилепсии. Я как научный работник услышал за прошедшие два дня много нового для себя и получил ответы на некоторые важные вопросы. Как практикующий специалист, отмечу, что неверная интерпретация данных ЭЭГ и неправильное использование аппаратуры

при проведении этого исследования, к сожалению, еще и сегодня остаются актуальными проблемами для нашей страны. Курс ЭЭГ и эпилептологии продемонстрировал украинским неврологам современный уровень развития диагностики в эпилептологии в Украине и Европе и обозначил новые цели, к которым нам следует стремиться.

Видеозапись теоретической части данного курса будет представлена в открытом доступе на сайте организаторов (<http://rimon.in.ua>).

Подготовила Наталья Очеретяная

NEUR-PIM-032017-026

Е.А. Труфанов, д. мед. н., професор, кафедра неврології і рефлексотерапії,
Національна медичинська академія постдипломного обознання ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Современные подходы к диагностике и лечению эссенциального тремора

Эссенциальный тремор – одно из наиболее частых неврологических заболеваний, проявляющееся медленно-прогрессирующим кинетическим и постуральным тремором рук и иногда тремором головы. Распространенность заболевания, по данным различных исследователей, составляет до 4% в общей популяции и существенно возрастает с возрастом. Факторами риска развития болезни являются возраст, наследственность и этническая принадлежность.

Несмотря на то что эссенциальный тремор является одним из самых распространенных заболеваний экстрапирамидной системы, ошибки в диагностике могут случаться достаточно часто. Диагноз эссенциального тремора основывается на клинических данных. Для более точной диагностики используются диагностические критерии эссенциального тремора.

Для лечения данного заболевания используют фармакологическую терапию и глубокую стимуляцию базальных ганглиев. Наиболее часто применяемыми лекарственными препаратами являются пропранолол, топирамат, габапентин и примидон.

Эпидемиология. Согласно данным различных исследователей распространенность эссенциального тремора составляет от 0,41 до 3,92% в общей популяции и существенно возрастает с возрастом. В возрастной группе старше 60 лет она составляет от 1,3 до 5,05%, 85-94 лет – 9,9%, а в возрастной группе больных старше 95 лет – 21,7%. В отдельных этнических группах распространенность эссенциального тремора может быть выше, чем в общей популяции, и достигать 7,3% (этническая группа латиноамериканцев, проживающих на Манхэттене, г. Нью-Йорк, США) (E.D. Louis, S.P. Thawani, H.F. Andrews, 2009; M.F. Brin, W. Koller, 1998).

Этиология. Половина случаев эссенциального тремора возникает спорадически, а в другой половине случаев прослеживается наследственный анамнез с аутосомно-доминантным типом наследования. Специфический ген эссенциального тремора в настоящее время не идентифицирован. Поиски в этом направлении продолжаются.

Исследования показывают, что родственники больных эссенциальным тремором первой линии родства имеют в 4,7 раза больший риск развития данного заболевания по сравнению с контрольной группой. У больных, имеющих положительный наследственный анамнез, эссенциальный тремор обычно начинается в более раннем возрасте по сравнению с больными с отрицательным наследственным анамнезом (E.D. Louis et al., 2001).

По-видимому, факторы окружающей среды также оказывают влияние на развитие эссенциального тремора. Имеются сведения о роли специфических экзотоксинов в развитии данного заболевания. Примерами троморогенных химических веществ могут быть гармин, гарман и свинец. Целесообразно дальнейшее изучение этой проблемы (E.D. Louis, 2005; E.D. Louis, 2006; E.D. Louis et al., 2001).

Опубликованы данные о более высоком риске развития эссенциального тремора в группе пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой здоровых людей, а также по сравнению с больными другими паркинсоническими синдромами. Имеются данные о том, что семейный (наследственный) анамнез эссенциального тремора в группе пациентов с болезнью Паркинсона встречается гораздо чаще по сравнению с группой больных другими паркинсоническими синдромами (J. Shahed, J. Jankovic, 2007; E.D. Louis, S.J. Frucht, 2007).

Вероятно, эссенциальный тремор является гетерогенным заболеванием, в возникновении которого играют роль различные патогенетические механизмы (J. Jankovic, 2002; E.D. Louis, 2005; E.D. Louis, 2006).

Патогенез. Прямые и косвенные нейрофизиологические исследования показали, что изменения нейрональной сетки, соединяющей таламус (особенно переднее срединное ядро таламуса), сенсомоторную кору, нижние ядра олив и мозжечок, могут вызывать эссенциальный тремор (G. Deuschl, R.J. Elble, 2000; F.B. Nahab, E. Peckham, M. Hallett, 2007).

При ряде патоморфологических исследований у больных эссенциальным тремором были найдены гетерогенные дегенеративные изменения, например уменьшение количества клеток Пуркинье, указывающее на гибель нейронов; у небольшой части больных были найдены тельца Леви в стволе мозга (особенно в голубом пятне) (E.D. Louis et al., 2007).

Клинические проявления, подтипы. Эссенциальный тремор может начинаться как в детском, так и в пожилом возрасте.



Е.А. Труфанов

ОФЭКТ-томографов не могут справиться с задачей дифференциальной диагностики из-за большого количества больных, нуждающихся в этом методе обследования. Можно с уверенностью утверждать, что основным методом диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора в ближайшие годы по-прежнему останется клинический метод.

При проведении позитронно-эмиссионной томографии выявляется увеличение утилизации глюкозы в оливах и увеличение мозгового кровотока в мозжечке, красных ядрах и таламусе (H. Boecker, D.J. Brooks, 1998; M. Hallett, R.M. Dubinsky, 1993). Функциональная магнитно-резонансная томография показывает двухстороннее увеличение мозгового кровотока в гемисферах мозжечка, зубчатых и красных ядрах и контрлатеральное увеличение мозгового кровотока в бледном шаре, таламусе и сенсомоторной коре (H. Boecker, D.J. Brooks, 1998; G. Nicoletti et al., 2010). При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии выявляются незначительные изменения транспортеров допамина в стриатуме, уменьшение объема стриатума и пресинаптический допаминергический дефицит (M. Schwartz et al., 2004; I.U. Isaías et al., 2008).

Диагностика, диагностические критерии, дифференциальный диагноз. Несмотря на то что эссенциальный тремор является одним из самых распространенных заболеваний экстрапирамидной системы, ошибки в диагностике могут случаться достаточно часто. Диагностические ошибки, в свою очередь, приводят к терапевтическим ошибкам (S. Jain, S.E. Lo, E.D. Louis, 2006).

Диагноз эссенциального тремора основывается на клинических критериях, так как не существует достоверных серологических, радиологических и патоморфологических маркеров данного заболевания (R.J. Elble, 2000; R.J. Elble, 2006; T.A. Zesiewicz et al., 2005).

Для более точной диагностики в 2000 г. были предложены **клинические диагностические критерии эссенциального тремора** (P. Bain et al., 2000; R.J. Elble, 2000; J. Jankovic, 2002).

Достоверный эссенциальный тремор:

- постуральный тремор умеренной амплитуды, присутствующий по крайней мере в одной руке;
- тремор умеренной амплитуды, присутствующий по крайней мере в одной руке при выполнении четырех заданий: во время питья воды из кружки, при попытке поднести ложку с жидкостью к губам, при выполнении пальценосовой пробы, при рисовании спирали;
- тремор затрудняет по крайней мере одно из действий повседневной жизненной активности;
- другие неврологические заболевания, лекарственные препараты, гипотиреоидизм, алкоголь не являются причиной тремора.

Вероятный эссенциальный тремор:

- тремор умеренной амплитуды, присутствующий по крайней мере в одной руке при выполнении четырех заданий (см. выше), или тремор головы;
- другие неврологические заболевания, лекарственные препараты, гипотиреоидизм, алкоголь не являются причиной тремора.

Широко используются также более ранние диагностические критерии (1998 г.), предложенные Обществом экстрапирамидных заболеваний (G. Deuschl et al., 1998).

Стандартизация диагностических критериев эссенциального тремора важна для проведения клинических, эпидемиологических и генетических исследований (S. Chouinard, E.D. Louis, S. Fahn, 1997).

Для оценки степени инвалидизации у больных эссенциальным тремором Колумбийским университетом была разработана оценочная шкала инвалидизации при этом заболевании (K.J. Wendt et al., 2000).

Эссенциальный тремор следует отличать от множества других заболеваний, проявляющихся тремором. Подробная классификация тремора представлена в работе немецких, британских и американских ученых (G. Deuschl et al., 1998).

Продолжение на стр. 52.

Е.А. Труфанов, д. мед. н., професор, кафедра неврологии и рефлексотерапии,
Національна медична академія постдипломного освічення ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Современные подходы к диагностике и лечению эссенциального тремора

Продолжение. Начало на стр. 51.

Проведенные исследования показывают, что от 75 до 99% случаев эссенциального тремора не диагностированы, и это несмотря на то, что большинство больных имеют ту или иную степень инвалидизации, связанную с тремором (J. Benito-Leon, E.D. Louis, 2006; E.D. Louis et al., 2001).

Известны случаи, когда больные ошибочно на протяжении нескольких лет лечились от болезни Паркинсона и получали препараты леводопы, а потом выяснялось, что они болеют эссенциальным тремором (A.H. Rajput, 2001).

В одном из исследований, проведенных на базе института неврологии г. Нью-Йорка (США), показано, что у 37% больных с диагнозом «эссенциальный тремор» оказалось совсем другое заболевание. Из всех больных, у кого оказался неправильный диагноз, 42,31% составляли пациенты с болезнью Паркинсона, 19,23% – пациенты, имеющие болезнь Паркинсона вместе с эссенциальным тремором, 23,08% – больные дистонией и 15,38% – больные другими заболеваниями. Факторами, которые ассоциировались с неправильным диагнозом эссенциального тремора, являлись: односторонний тремор руки, дистоническое положение руки, изолированный тремор большого пальца, изолированный тремор ноги и неритмичный тремор (S. Jain, S.E. Lo, E.D. Louis, 2006).

Считается, что наиболее частой причиной постурального тремора является эссенциальный тремор, а наиболее частой причиной тремора покоя является болезнь Паркинсона. Физиологический тремор при определенных условиях может наблюдаться у любого здорового человека (R. Bhidayasiri, 2005).

Некоторые клинические симптомы болезни Паркинсона и эссенциального тремора пересекаются, что, безусловно, может вызывать диагностические затруднения, особенно на ранних стадиях заболевания. Такие диагностические затруднения возникают значительно реже при проведении

дифференциальной диагностики между паркинсоническими синдромами и эссенциальным тремором (J.J. Geraghty, J. Jankovic, W.J. Zetusky, 1985; E.D. Louis, S.J. Frucht, 2007; J. Shahed, J. Jankovic, 2007; Е.А. Труфанов, 2013; Е.А. Труфанов, О.Н. Суховерская, Ю.И. Головченко, 2015).

Приведенные выше данные указывают на то, что эссенциальный тремор является одним из основных заболеваний, которое необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болезни Паркинсона, и диагностические ошибки при проведении дифференциальной диагностики этих заболеваний случаются нередко (Е.А. Труфанов, 2015; Е.А. Труфанов, 2013).

Учитывая широкую распространность как болезни Паркинсона, так и эссенциального тремора, не исключены варианты, когда у длительно болеющего пациента с эссенциальным тремором (имеющего достоверный диагноз) позже развивается второе экстрапирамидное заболевание – болезнь Паркинсона. Или, наоборот, у пациента с болезнью Паркинсона развивается эссенциальный тремор (C.H. Adler, H.A. Shill, T.G. Beach, 2011; J.J. Geraghty, J. Jankovic, W.J. Zetusky, 1985; F.J. Jimenez-Jimenez et al., 2012).

Точный диагноз эссенциального тремора важен с диагностической, терапевтической и исследовательской точки зрения (S. Jain, S.E. Lo, E.D. Louis, 2006).

Консервативные и нейрохирургические методы лечения и оценка их эффективности. Половина больных эссенциальным тремором отмечают уменьшение тремора при приеме алкоголя (S. Chouinard, E.D. Louis, S. Fahn, 1997). Несмотря на то что треморо-супрессивный эффект алкоголя может быть достаточно высок, длительность его обычно составляет только 30-60 мин, в то время как алкогольная интоксикация может длиться несколько часов (F.B. Nahab, E. Peckham, M. Hallett, 2007).

Американская академия неврологии разработала практические параметры лечения эссенциального тремора. Эти параметры опираются на современные научные познания и практический опыт (T.A. Zesiewicz et al., 2005).

Лечение эссенциального тремора может быть фармакологическим и нейрохирургическим (глубокая стимуляция базальных ганглиев). Наиболее часто используемыми лекарственными препаратами при эссенциальном треморе являются бетаблокаторы (пропранолол), топирамат, габапентин и примидон. 50-70% больных отмечают улучшение на фоне приема бетаблокаторов, однако драматическое улучшение наблюдается в значительно меньшем количестве случаев (R. Bhidayasiri, 2005; E.D. Louis, 2005; T.A. Zesiewicz et al., 2005).

Дозировки всех лекарственных препаратов необходимо повышать постепенно и очень медленно. Самым эффективным лекарственным препаратом является пропранолол. Минимальная эффективная дозировка этого препарата при эссенциальном треморе составляет 20 мг утром и днем, максимальная допустимая дозировка – 160 мг в сутки. Препарат противопоказан при некомпенсированной сердечной недостаточности, брадикардии, гипотонии, бронхиальной астме, расстройствах периферического кровообращения, сахарном диабете, беременности.

У части больных эссенциальным тремором (25-55%) терапевтические методы лечения не эффективны. В этих случаях может быть рассмотрен вопрос об оперативном лечении (глубокой стимуляции базальных ганглиев) (E.D. Louis, 2005; E.D. Louis, 2006).

Инвалидизация, прогноз. Эссенциальный тремор в большинстве случаев является медленно прогрессирующим заболеванием. По мере его прогрессирования к тремору рук присоединяется тремор других, ранее не пораженных участков тела (J. Benito-Leon, E.D. Louis, 2006; E.D. Louis, B. Ford, S. Frucht, 2003).

Больные эссенциальным тремором сталкиваются с трудностями при одевании, приеме пищи, выполнении гигиенических процедур, а также при выполнении тех или иных профессиональных навыков. Эссенциальный тремор может вызывать как физическую, так и психологическую инвалидизацию больных (J. Benito-Leon, E.D. Louis, 2006; W. Koller, N. Biary, S. Cone, 1986).

E.D. Louise и соавт. выделили несколько подтипов эссенциального тремора. У большинства пациентов заболевание прогрессировало медленно, у небольшой части больных – более быстро. Тремор верхних конечностей прогрессировал более медленно по сравнению с тремором головы (E.D. Louise, B. Ford, L.F. Barnes, 2000).

Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Київ, ул. Механізаторів, 2.**

**Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Неврологія, психіатрія,
психотерапія»**

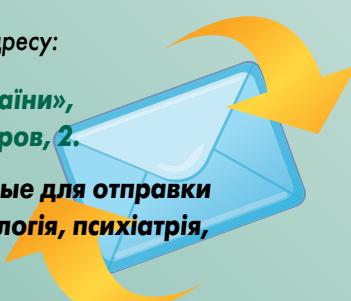
Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс
город
село
район
область
улица
дом
корпус
квартира
Телефон: дом.
раб.
моб.
E-mail:

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

Подпись _____



Здоров'я України®
МЕДІЧНА ГАЗЕТА

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Неврологія, психіатрія, психотерапія»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

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

На какую тему?

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

Актуальні питання інтенсивної терапії ішемічного інсульту

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (16-17 березня, м. Яремче, Буковель)

Правильне розуміння етіопатогенезу інсульту дає можливість обрати найефективнішу лікувальну тактику. Своєчасне й обґрунтоване використання сучасних фармакотерапевтичних засобів прискорює період одужання та забезпечує мінімізацію обмеження розумової й фізичної активності таких хворих у подальшому.



Основні патогенетичні аспекти найгострішої фази розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) і сучасні терапевтичні підходи до його лікування охарактеризувала **завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Вікторія Анатоліївна Гриб.**

— В умовах ішемії синтез АТФ порушується, що, у свою чергу, зумовлює поширення в іонному гомеостазі — аноксичну деполяризацію (тобто зміну заряду мембрани в умовах нестачі кисню). Калій виходить із клітин, а натрій входить у клітину, несучі із собою воду відповідно до законів осмосу, і це призводить до гострого набрякання клітин (цитотоксичний набряк). Деполяризація мембрани стимулює викид великої кількості збудливих амінокислот (глутамату), що веде до транспорту в клітину значної кількості кальцію. Останній активує протеази, ліпази та нуклеази, які з великою кількістю кисневих вільних радикалів нищать плазматичні мембрани, цитосклелет і зумовлюють загибел клітин. Ця послідовність подій називається глутаматним каскадом, або кальцієвою надзбудливою токсичністю (ексайтотоксичністю). Набрякання («затоплення» клітини) виникає не тільки в нейронах, а й у клітинах глїї, клітинах ендотелію мікроциркуляторного русла, тобто порушується функціонування гематоенцефалічного бар'єра, і плазма крові із судин проникає в інтерстиціальний, позаклітинний простір, спричиняючи вазогенний набряк тканини мозку. Останній, збільшуючи внутрішньочерепний тиск, ішце більше погіршує кровопостачання в зоні пенумбр, розширяючи зону ішемії та інфаркту.

Клінічно на можливість розвитку набряку головного мозку (ГМ) може вказувати поява геміплегії, тотальна чи виражена афазія, виражена дизартрія, феномен ігнорування протилежного боку (neglect) і парез погляду. Ці симптоми є чутливими щодо такого прогнозу, але не високоспецифічними.

На жаль, немає специфічних інструментальних методів для прогнозування виникнення набряку ГМ та оцінювання його перебігу. Проте певну інформацію можна отримати за даними електроенцефалографії (ЕЕГ). Так, дифузне сповільнення й збільшення дельта-активності на ЕЕГ у першу добу інсульту є ознакою їмовірного швидкого розвитку набряку мозку в подальшому.

Для профілактики набряку (що визначає успішність лікування ГПМК) слід утримувати осмолярність крові на рівні 300-320 мосм/л, тобто дещо вищою, ніж у здорової людини, осмолярність крові якої становить 285-310 мосм/л.

Для визначення рівня осмолярності крові враховують уміст таких речовин: Na, K, глукоза й сечовина. За умови гіпосмолярності рідина переміщується із судинного русла до тканин ГМ, що спричиняє його набряк. У разі гіперосмолярності виникає дегідратація, гіповолемія, гемоконцентрація, а також зниження перфузії передусім у пошкоджених структурах ГМ.

Слід сказати, що рівень Na, який у нормі становить 135-145 ммоль/л, є одним із предикторів ступеня свідомості пацієнтів. Так, якщо його вміст у плазмі крові становить <125 або >170 ммоль/л, то в пацієнта виникає сопор. А при рівні Na у плазмі крові <120 або >180 ммоль/л у хворих розвивається кома різного ступеня вираженості.

Оsmолярність треба корегувати шляхом інфузійної терапії. Тому необхідно враховувати показник гематокриту крові й підтримувати його в пацієнтів з ішемічним інсультом на рівні 0,30-0,35.

Проаналізувавши лабораторні дані пацієнтів із ГПМК, які були госпіталізовані в Обласну клінічну лікарню м. Івано-Франківськ, ми встановили, що лише 5% хворих мали нормальні рівні гематокриту ($Ht \leq 0,35$). Залежно від рівня цього показника застосовують один із двох видів терапевтичної гемодилюції — гіперволемічну (при $Ht > 0,45$) або ізволемічну (при $Ht > 0,55$). Перший варіант гемодилюції передбачає парентеральне введення 500 мл фізіологічного розчину впродовж 1 год з подальшим введенням 1-1,5 л збалансованого розчину електролітів до кінця доби, а також обов'язкове пероральне введення рідини через назогастральний зонд. Ізволемічна гемодилюція полягає в екс-фузії 300-500 мл крові й парентеральному введення 1 л фізіологічного розчину чи збалансованого розчину електролітів впродовж 1-2 год у поєднанні з пероральною регідратацією через зонд.

Відповідно до рекомендацій Американської асоціації серця (AHA) та Американської асоціації інсульту (ASA) з менеджменту

церебрального та церебелярного інфарктів, що супроводжується набряком (2014), пацієнтів з інсультом у тяжкому стані госпіталізують у відділення інтенсивної терапії або інсультні блоки (stroke unit), де їх лікують нейрореаніматологи чи судинні неврологи. Необхідно звернути увагу на такі основні положення цих рекомендацій щодо ведення хворих із набряком ГМ: 1) потрібне застосування адекватної інфузійної терапії у вигляді ізотонічних розчинів (клас рекомендації IIb, рівень доказів C); 2) не рекомендовано застосування гіпотонічних або гіпоосмолярних розчинів, а також профілактичне використання осмотичних діуретиків (клас рекомендації III, рівень доказів C); 3) ефективність використання терапевтичної гіпотермії при набряку ГМ невідома (клас рекомендації IIb, рівень доказів C); 4) рутинний моніторинг внутрішньочерепного тиску не показаний за гемісферного ішемічного інсульту (клас рекомендації III, рівень доказів C); 4) вентрикулостомію рекомендовано при обструктивній гідроцефалії після інфаркту в мозочку, що має супроводжуватися декомпресивною краніотомією (клас рекомендації I, рівень доказів C); 5) доцільною є осмотерапія хворих з інфарктом мозку з клінічним погіршенням унаслідок набряку ГМ (клас рекомендації IIa, рівень доказів C); 6) не рекомендовано застосування барбітуратів і кортикостероїдів при набряку ГМ у хворих з ішемічним півкульним або мозочковим інсультом у зв'язку з недоведеною їх ефективністю (клас рекомендації III, рівень доказів C). Так, у Кокранівському огляді 8 клінічних випробувань не було виявлено позитивного впливу кортикостероїдів на функціональне відновлення пацієнтів із ГПМК, а також не знижувався рівень летальності при інсультах.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при ішемічному інсульті (затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012 р.) у хворих із ГПМК треба підтримувати нормоволемію. При цьому введення рідини має відповідати добовим потребам (30-35 мл/кг/добу). Якщо під час госпіталізації є ознаки гіповолемії (низький артеріальний тиск (AT), підвищений рівень Ht, сухість слизових оболонок) і відсутні протипоказання (декомпенсована серцева недостатність), може бути призначена інфузійна терапія в об'ємі 1-1,5 л фізіологічного розчину чи збалансованого розчину електролітів. Для проведення інфузійної терапії в непритомних пацієнтів рекомендовано встановлення центрального венозного катетера, що дає змогу проводити моніторинг центрального венозного тиску (ЦВТ), який бажано підтримувати на рівні 80-100 мм вод. ст.

Профілактика виникнення набряку ГМ полягає в оптимізації його перфузії, оксигенациї й венозного дренажу, зниженні метаболічних потреб ГМ та уникненні втручань, котрі можуть погіршувати електролітний і осмолярний градієнт у нейронах.

У клінічній неврології відбувається активний пошук профілактичної терапії ГПМК у пацієнтів із високим ризиком його розвитку, а також шляхів запобігання виникненню його ускладнень. Позитивний вплив на церебральну перфузію можуть чинити комплексні препарати з умістом нейропротекторів, що інгібують різноманітні механізми нейронального пошкодження. Ефективність і безпечності застосування нейропротекції за будь-яких видів ГПМК було показано в багатьох контролюваних клінічних дослідженнях. Співробітники нашої кафедри спільно з кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії університету провели дослідження ефективності й безпечності комплексного вітчизняного інфузійного середника-нейропротектора Нейроцитину у хворих на ГПМК.

Детально на результатах цього дослідження та основних моментах інтенсивної терапії ГПМК зупинився **завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Іван Іванович Тітов.**

— Основні зусилля кожного нейрореаніматолога під час лікування хворих з інсультом мають бути спрямовані передусім на стабілізацію центрального перфузійного тиску (ЦПТ), що дасть змогу максимально зберегти нейрони в зоні ішемії й створити оптимальні умови для їх подальшої репарації. У нормі ЦПТ становить 90-95 мм рт. ст. У клінічній практиці для його розрахунку найчастіше використовують таку формулу: ЦПТ = AT_{sep} - ЦВТ, де AT_{sep} = AT_{diast} - 1/3 пульсового тиску (AT_{sep} - AT_{diast}). Можливе також застосування

сонографічного методу визначення ЦПТ під час дуплексного сканування середньої мозкової артерії. За умови низького ЦПТ треба розпочати інфузійну терапію чи застосувати вазопресори.

Потрібно зауважити, що прогностично дуже несприятливим показником у хворих із ГПМК є гіпернатріемія (рівень Na у крові >160 ммол/л). У таких випадках доцільним є пероральне введення через зонд 2-2,5 л/добу дистильованої води й парентеральне застосування салуретиків (фуросеміду чи торасеміду). Також при гіперосмолярності плазми крові, що може бути зумовлена гіперазотемією та гіперглікемією, вправданим є використання гіпоосмолярних розчинів, зокрема 0,45% розчину натрію хлориду в дозі 200-600 мл/добу.

Серед фармакотерапевтичних стратегій лікування ГПМК важоме місце посідає нейропротекція, за допомогою якої гальмується процеси оксидативного стресу, що сприяє нормалізації церебральної перфузії. Одним із нейропротекторів із доведеною клінічною ефективністю є цитоколін, що захищає структури ГМ у зоні ішемії (W.M. Clark et al., 1999; A. Davalos et al., 2002; J.L. Saver, J. Wilterdink, 2002; R. Conant, A.G. Schauss, 2004).

На фармацевтичному ринку України оптимальне поєднання цитоколіну та основних електролітів представлена у вигляді вітчизняного інфузійного середника-нейропротектора Нейроцитину. Його унікальність полягає в комплексному рішенні для корекції патогенетичних розладів при ГПМК. Так, Нейроцитин позитивно впливає на найважливіші точки ішемічного каскаду, а саме: 1) мінімізує активність фосфоліпази A2; 2) стимулює синтез глутатіону та пригнічує процеси пероксидазії ліпідів і білків; 3) нормалізує роботу натрій-калієвої помпи; 4) активує енергетичні процеси в нейронах; 5) нормалізує процеси тканинного дихання; 6) інгібує глутамат-індукований апоптоз; 6) активує біосинтез лецитину та запобігає його кatabолізму; 7) відновлює нормальні рівні фосфоліпідних компонентів внутрішньої мітохондріальної мембрани.

На базі нашої кафедри й кафедри неврології та нейрохірургії проведено дослідження ефективності, безпечності та переносимості Нейроцитину у хворих з ішемічним інсультом. Контрольна група (n=25) отримувала стандартну терапію згідно з наказом МОЗ № 602, а основна (n=30) – стандартну терапію та Нейроцитин у дозі 1000 мг (флакони по 100 мл) 2 р/добу внутрішньовенно з 1-го по 14-й день від початку появи симптомів інсульту.

Для оцінювання стану пацієнтів на тлі застосування вищевказаної терапії використовували такі методи: загальноклінічний і неврологічний огляд (шкала ступеня тяжкості інсульту NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, шкала Ренкіна), електрокардіографія, комп'ютерна томографія, біспектральний індекс (BIS-індекс), церебральна оксиметрія, дуплексне сканування середньої мозкової артерії й визначення рівня нейронспецифічної енолази.

BIS-індекс – параметр, який відображає рівень свідомості хворого. Якщо пацієнт перебуває у свідомості, то BIS-індекс = 100. Слід сказати, що пацієнти, котрі були включені в це дослідження, перебували в сопорі чи в комі (BIS-індекс = 50). При цьому практично з 2-ї доби застосування Нейроцитину спостерігали достовірне зміщення BIS-індексу в бік його нормалізації (до 60). Після завершення курсу терапії різниця між групами становила 25 (85 – в основній групі та 60 – у групі контролю).

Важливим показником церебральної перфузії є ступінь церебральної оксигенациї (SjO_2), який у нормі становить 55-75%. Показник 40% і менше чи раптове зниження SjO_2 на 25% від вихідних значень свідчить про виражений кисневий дефіцит мозку. У пацієнтів, у яких застосували Нейроцитин, уже з 3-ї доби від початку лікування відзначали виражене збільшення церебральної оксигенациї порівняно з контрольною групою (59 vs 47%), а на 5-ту добу різниця між групами становила 22% (71 vs 49%).

Ще одним показником, який свідчить про ішемічне ушкодження нейронів, є нейронспецифічна енолаза – білок, що визначають у сироватці крові чи спинномозковій рідині (норма – 10,97 нг/мл). У пацієнті

I.A. Марценковський, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча психіатрія», д. мед. н., відділ психічних розладів дітей та підлітків, Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, м. Київ

Біполярний розлад у дитячому віці

У дитячому та юнацькому віці біполярні розлади (БПР) менш поширені порівняно з рекурентною депресією. Поширеність БПР у дітей і підлітків становить 0,4-1,2% (D.J. Levinson et al., 1995). Оскільки прояви маніакальних симптомів у дітей і підлітків часто бувають нетривалими за часом (менш як 1 тиж – час, необхідний згідно з критеріями Діагностичного й статистичного керівництва з психічних розладів (DSM) Американської психіатричної асоціації для діагностування маніакального епізоду), частіше діагностують БПР 2 типу та циклотимічні розлади, а не БПР 1 типу. До того ж у дітей маніакальні епізоди частіше спостерігаються у прискореній циклічній формі 2-4 і більше епізодів, пов’язаних із розладами настрою, протягом року), такий перебіг розладу притаманний приблизно 80% дітей (B. Geller et al., 1995). Неважаючи на поодинокі повідомлення про виникнення манії у дошкільнят, БПР у дітей цього віку діагностують украй рідко (D.J. Levinson et al., 1995). Діагностика й терапія БПР, його диференційна діагностика з розладами з дефіцитом уваги та гіперактивностю (РДУГ), розладами аутистичного спектра, депресивними й тривожними розладами є одними з найскладніших проблем дитячої психіатрії.

Клінічний випадок підготовлено для демонстрації співробітниками відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України (УНДІ ССПН), кафедри психіатрії та наркології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Національного педагогічного університету ім. М.П. Драгоманова, ТМО «Психіатрія» в місті Києві у співпраці з Державним медичним університетом північних територій штату Нью-Йорк (SUNY Upstate Medical University), м. Сиракузи, США. У курації пацієнтки, її оцінюванні, наданні терапевтичної допомоги брали участь члени мультидисциплінарної команди – I.I. Марценковська, М.В. Нестеренко, Д.І. Марценковський, К.В. Дубовик, О.С. Ващенко, Т. Павленко.

Вікторія, 10-річна дівчинка з БПР, живе з матір’ю, 12-річною сестрою й 75-річним дідусем у передмісті Києва. На час включення до проекту була ученицею 3-го класу. Нині навчається в 7-му класі загальноосвітньої школи за місцем проживання. Мати дівчинки звернулася по допомогу до педіатра зі скаргою на те, що останнім часом Вікторія стала дуже дратівливою, конфліктною, а вчителі постійно скаржаться на її «надмірно неврівноважену поведінку в навчальному закладі».

Анамнез захворювання та сімейна історія

Мати Вікторії спостерігається у відділі медико-соціальних проблем терапії психічних розладів УНДІ ССПН. Вона перенесла післяпологову депресію після народження доньки й мала множинні госпіталізації в психіатричну лікарню. У різний час її виставляли діагнози різних афективних розладів: післяпологової депресії, БПР (поточні епізоди депресії та манії). Психічні порушення у матері дівчинки завжди мали високий рівень поліморфізму клінічних проявів; у різні роки діагностували коморбідні соціальній тривожний, посттравматичний стресовий, панічний розлади, психічні розлади, пов’язані із залежністю від алкоголю.

В анамнезі у батька Вікторії – тяжкий епізод рекурентної депресії, а також залежність від алкоголю та психостимуляторів. У 12-річній сестри діагностовано БПР 1 типу та генералізований тривожний розлад. Батьки розлучені, дівчинка бачить батька нечасто. Сім’ю утримує дідусь Вікторії за материнською лінією. Дідусь психічно здоровий, алкогolem не зловживає, наркотики не вживав, по психіатричну допомогу не звертався. Він є успішним підприємцем, владний, діяльний, із коливаннями настрою, що не досягають хворобливого рівня.

Зі слів батьків, Вікторія завжди була життерадісною, доброзичливою й товариською, добре ладила із сестрою, дідусем і мамою. Вона мала кількох друзів у школі та у дворі багатоквартирного будинку. Три роки тому родина переїхала до приватного будинку в передмісті. Дівчинка стала менше спілкуватися з однолітками: в новій школі не змогла знайти близьких подруг, а в селищі за новим місцем проживання дітей її віку не було.

Вона часто сміялася й хихотіла без видимої причини. Під час уроків у школі безглаздо grimасувала, малювала

й показувала іншим учням «дурнуваті зображення», «дурні пики», за що її виганяли з класу. Вчителі скаржилися матері на недоречну поведінку дівчинки, відзначали її прискорену мову: іноді вона розмовляла так швидко, «перестирибуочи» з теми на тему, що її складно було зрозуміти.

Мати розповіла, що останні кілька місяців Вікторія була дуже енергійною: ввечері її складно було вкласти спати, після 2-3 год сну вона прокидалася о 6-й ранку виспана та енергійна, при цьому не демонструвала втоми протягом дня, попри те що спала на 2-3 год менше, ніж зазвичай.

Дівчинка скаржилася матері, що «думки круться у неї в голові». Вона вчила вірші в школі й іноді ходила квартирою з кутка в куток, повторюючи їх, і при цьому не могла зупинитися. Стала багато й дуже швидко говорити, що раніше її було не властиво.

Вікторія виявляла надзвичайну зацікавленість у тому, щоб стати співачкою, актрисою чи моделлю, дошкуюла настирливими проханнями « знайти можливість потрапити на телебачення », була впевнена, що «стане зіркою ». Поведінка дівчинки набула сексуального забарвлення. Вона намагалася фліртувати в компанії дорослих людей, чуттєво цілуvala матір у губи, чого раніше за нею не помічали.

Мати Вікторії стверджує, що симптоми розладу з’явилися за 3-7 днів до огляду дитячого психіатра. Дівчинка стала дратівливою, нетерплячою до відмов у задоволенні її бажань і потреб, безпричинно «вибухала» спалахами гніву зі словесною агресією, якщо не отримувала бажаного. Багато сперечалася, часто поводилася агресивно зі своєю старшою сестрою.

Мати не пов’язує зміни настрою й поведінки доньки з тими чи іншими подіями в її житті, конфліктами в сім’ї.

Поряд з описаними симптомами манії у Вікторії тривалий час спостерігали пароксизми тривоги. Упродовж останніх 7-8 міс дівчинка мала близько 10 панічних атак.

Пароксизми тривоги супроводжувалися відчуттям не-стачі повітря, серцебиттям, посиленим потовиділенням, тремтінням у всьому тілі, відчуттям задухи, що супроводжувалося страхом смерті, болем у грудях, нудотою, запамороченнями, станами дереалізації/деперсоналізації зі зміною сприйняття навколошнього середовища й власного тіла, страхом дискредитації через втрату контролю над своєю поведінкою, відчуттям оніміння/поколювання, озномобом.

Кожний такий пароксизм тривоги, більшість з яких були раптовими й нічим не спровокованими, тривав 10-20 хв.

Вікторія та її мати заперечували наростиання тяжкості панічних атак і формування тих чи інших форм поведінки уникнення згодом. Вони також вказували на наявність у дівчинки симптомів тривоги, пов’язаних зі страхом розлуки (сепараційної тривоги). За словами Вікторії, відтоді, як себе пам’ятає, вона не любила розставатися з матір’ю.

Дівчинка розповіла, що коли її мати перебуває поза дому, вона хвилюється, що «мама потрапить у аварію, не повернеться, буде госпіталізована в психіатричну лікарню й залишиться там назавжди». Мати дівчинки



I.A. Марценковський

зізналася, що їй сама дуже часто переживає, що її можуть убити або в неї можуть вкрасити дитину.

Вікторія стверджує, що в неї не буває істерик, коли мама кудись іде, що вона не дозволяє собі сліз і гніву, але при цьому завжди просить маму не залишати її одну. Дівчинка розповіла, що за останні декілька років кілька разів удавала із себе хвору, щоб нейти до школи й залишитися вдома з матір’ю. Вікторія зазвичайходить за матір’ю з кімнати в кімнату, коли вони залишаються вдома удах. Не може заснути одна, тому спить із матір’ю. Скаржиться на часті нічні кошмарі, в яких часто переживає страх розлуки.

Зі слів матері, дівчинка хвилюється з різних причин більше й сильніше, ніж інші діти її віку, вона має численні страхи щодо небажаних подій, які можуть статися вдома чи в школі. Мати стверджує, що донька дуже сором’язлива, багато переживає через свою здібності й потребу постійної підтримки. Вікторія постійно хвилюється через свої успіхи в школі, особливо перед контрольними, стверджуючи, що її мозок у цей час «відключається».

Мати також повідомила про наявність у доньки проявів гіперкінетичного розладу (РДУГ), симптомів, асоційованих із неуважністю: складнощі з концентрацією уваги на певних завданнях, відвілкання, забудькуватість. Дівчинка часто губила свої речі, мала труднощі з послідовним виконанням інструкцій. Мати зазначила, що ці симптоми посилилися відтоді, як змінилися поведінка та настрій Вікторії.

У ході розпитування нам не вдалося виявити симптомів психотичного, обсесивно-компульсивного розладів, передумов руйнівної поведінки, вказівок на перенесену психічну травму чи вживання наркотиків. Дівчинка не має інших значущих медичних проблем.

У минулому Вікторія мала два епізоди депресії. Перший, тривалістю близько 8 міс, перенесла у віці 5 років. Другий, найтяжчий депресивний епізод тривав істотно більше 7 міс, – у 8 років.

Обидва епізоди відповідали критеріям тяжкого депресивного розладу згідно з DSM-5 і критеріям помірного депресивного епізоду згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Під час другого епізоду дівчинка була сумною, пригніченою протягом більшої частини дня, не виявляла інтересу до щоденних справ, мала складнощі із засинанням, постійно відчувала втому, не могла зосередитися, втратила апетит.

У Вікторії, зі слів матері, спостерігалося знижене відчуття власної гідності, вона виказувала суїциdalні думки. Одного разу взяла ножиці й сказала матері, що хоче перерізати собі горло, але боїться, що «це буде дуже боляче», потім зізналася, що в неї буває відчуття, ніби вона хоче «порізати себе ножем». Під час огляду дівчинка заперечувала, що коли-небудь мала намір на-класти на себе руки.

Перший епізод депресії минув без лікування. Мати зверталася по допомогу до психолога, але дівчинка від терапії відмовилася. Під час другого епізоду Вікторія впродовж 7 міс отримувала когнітивно-поведінкову терапію у відділі медико-соціальних проблем терапії психічних розладів УНДІ ССПН. Спочатку, протягом 5 тиж, разом із психотерапією дівчинка отримувала



тимоаналептичну терапію (пароксетин 10 мг/добу). Медикаментозне лікування було припинено на вимогу матері, оскільки вона заявила, що внаслідок прийому лікарського засобу стан доньки погіршився: на тлі прийому пароксетину Вікторія пережила декілька панічних нападів. Після відміни препарату пароксизми тривоги не припинилися.

Результати психіатричного обстеження

Під час огляду дитячого психіатра Вікторія була доброзичливою й товариською. Її поведінка відповідала віку. Одягнала дівчинка була провокаційно в яскраву футболку, що оголявала плече й половину живота, яскравий зелений шарф; на плечі – зображення тварини, намальоване кульковою ручкою.

Під час розмови дівчинка була розсіяна, неуважна; очевидно, що вона докладала зусиль для того, щоб утримувати увагу на співрозмовників і відповідати на запитання. Мала впорядкований вигляд лише перші 10-15 хв огляду, в подальшому контроль над поведінкою знизився. Була невгамовна, балакуча, часто «перескачувала» з теми на тему, відповідала невлад, совалася у своєму кріслі. Мова дівчинки була швидкою, але не зібраною.

Вікторія змалювала свій настрій як «добрий» і «щасливий». Її невербална поведінка її емоційна експресія відповідали самооцінці. До кінця бесіди рухове занепокоєння посилювалося, пояснення дівчинки часом ставали недоладними, але при цьому вона позитивно реагувала на навідні запитання, що підвищували продуктивність відповідей.

Дівчинка заперечувала наявність звукових або зорових галюцинацій, суїцидальних думок. Вона розуміла, що потрапляє в неприємності в школі через те, що «поводиться нерозсудливо й має забагато енергії», визнавала, що «не може з цим впоратися».

Обговорення діагнозу та діагностичної процедури

Обстеження в разі БПР має включати докладне поздовжнє (анамнестичне) вивчення періодів появи перших симптомів депресії та/або манії, їх редукції, визначення тривалості маніакальних і депресивних симптомів, встановлення їх взаємозв'язку зі стресами, вживанням алкоголю, наркотиків, з'ясування чутливості перенесених афективних епізодів до вживання психотропних та інших лікарських засобів, психотерапевтичних інтервенцій, вивчення історії розвитку дитини, змін шкільної адаптації протягом усього часу навчання, дослідження медичної історії родичів.

Для встановлення діагнозу бажано розглянути інформацію, отриману як від дитини, так і від її батьків.

Представленний клінічний випадок відповідає визначенним критеріям: джерелом інформації були дівчинка, її мати та дідусь. У нашому розпорядженні були архівні історії хвороби матері й батька дитини.

Рейтингова шкала дитячої манії (Child Mania Rating Scale) та Інструмент для оцінювання загальної поведінки (General Behavior Inventory) є ефективними скринінговими інструментами, але для обстеження Вікторії їх не використовували, оскільки в цьому не було потреби. Основою для діагностики були діагностичні критерії DSM та MKX.

Використання діагностичних критеріїв класифікації в більшості випадків є достатнім для діагностики БПР у дітей, проте психодіагностичні інструментарії в деяких клінічних випадках можуть бути корисними для діагностики та моніторингу ефективності терапії розладу.

Батьківський варіант Рейтингової шкали манії у дітей і підлітків (Parent Version of the Young Mania Rating Scale – P-YMRS) можна використовувати для оцінювання ефективності лікування дитини з БПР; різні варіанти напівструктурзованих інтерв'ю з батьками, наприклад скорочене (Mini-International Neuropsychiatric Interview – MINI), можуть бути рекомендовані для уточнення діагнозу за DSM та MKX у складних для диференційної діагностики випадках.

Найцікавішим у цьому клінічному випадку з погляду діагностики БПР є те, що, якби Вікторія було 19 років, а не 10, ніхто не поставив би під сумнів діагноз БПР.

У дівчинки спостерігали 6 із 7 симптомів, властивих манії; вона демонструвала окреслені періоди від 3 до 7 днів піднесенного/ейфорійного настрою, прискореної мови, збільшення енергії зі зниженням потреби у сні, прискореного мислення, гіперсексуальністі.

Отже, Вікторія відповідає критеріям DSM-IV для БПР 1 підтипу, поточного маніакального епізоду без психотичних симптомів. Дівчинка демонструє стан, який В. Geller і співавт. (2000) [1] описали як пре-пубертатний або БПР, що маніфестує в дитинстві. Вікторія також відповідає критеріям DSM-5 для панічного, сепараційного тривожного, генералізованого тривожного розладів і РДУГ. Тривожні розлади та РДУГ часто коморбідні з БПР у дітей та підлітків (D.A. Axelson et al., 2006; V. Geller et al., 2004; K.M. Wozniak et al., 1995) [1-3]. Така коморбідність робить тривожно-фобічні порушення самостійним діагностичним критерієм БПР, що маніфестує в дитячому віці. Подвійна діагностика біполярного й панічного розладів у дітей та підлітків корелює з високим суїцидальним ризиком (H. Goldstein et al., 2005) [4]. Маніакальному епізоду Вікторії передували два епізоди депресії, які супроводжувалися суїцидальними думками. Тяжкі депресивні епізоди також притаманні БПР у дітей.

Необхідно звернути увагу на обтяженість сімейної історії дівчинки випадками БПР. У 12-річної сестри Вікторії діагностовано БПР 1 типу й генералізований тривожний розлад. У матері пацієнтки спостерігаються три коморбідні тривожні розлади. Як коментар можна зазначити, що коморбідність із тривожними розладами властива й БПР у дорослих (R. Edward Freeman et al., 2002) [5].

Коментар

Описаний клінічний випадок демонструє декілька загальних особливостей для розладів біполярного спектра (БПР 1 та 2 типів, циклотимії й споріднених розладів) у дітей.

По-перше, разом із маніакальною та депресивною симптоматикою ми спостерігали в підлітка з БПР численні симптоми тривоги, включаючи панічні атаки, ознаки сепараційного (у зв'язку зі страхом розлуки) й генералізованого тривожних розладів.

По-друге, симптоми БПР маніфестували в ранньому віці. Перший депресивний епізод був описаний у дівчинки у віці 5 років.

По-третє, під час лікування епізоду депресії селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) стан пацієнтки погіршився.

По-четверте, афективним епізодам у Вікторії передувала симптоматика зі спектра РДУГ – неуважність, імпульсивність, гіперактивність. Посилення неуважності чітко збігалося з періодами зниження цілеспрямованої активності. Така симптоматика, асоційована з дефіцитом уваги, має розглядатися одночасно як прояви РДУГ та БПР.

По-п'яте, дівчинка мала численні вказівки на афективні розлади в сімейному анамнезі: у її батька був тяжкий епізод рекурентної депресії, у матері та сестри – БПР 1 типу.

По-шосте, в минулому Вікторія мала два депресивні епізоди. Нині вона демонструє як маніакальні симптоми, зокрема ейфорійний настрій, зниження потреби у сні, балакучість, політ думок, психомоторну активію, гіперсексуальність, так і депресивні – дратівливий (гнівний) настрій, психомоторну ажитацію, погіршення концентраційної функції уваги, пам'яті.

Діагноз за DSM-IV

Вісь 1. 296.42 БПР 1 типу, поточний маніакальний епізод помірної тяжкості;

- 314.00 РДУГ, субтип із переважанням неуважності;
- 309.21 Сепараційний тривожний розлад;
- 300.01 Панічний розлад без агорафобії;
- 300.02 Генералізований тривожний розлад.

Вісь 2. Відсутня.

Вісь 3. Відсутня.

Вісь 4. Погані стосунки з батьком, який ображав доньку в словесній формі в минулому й має діагнози рекурентної депресії, залежності від алкоголю та психостимуляторів.

Численні випадки психіатричної госпіталізації матері, яка має діагноз БПР, залежності від алкоголю; поточні проблеми, пов'язані з групою первинної підтримки.

Вісь 5. Загальна оцінка функціонування – 55 (відповідно до шкали CGAS – Children's Global Assessment Scale). Наразі має проблеми в школі й у дома, імовірно, труднощі у взаєминах з однолітками

та проблеми, пов'язані з недостатньою підтримкою батьків, втратою відносин любові й прихильності в дитинстві.

Діагноз за MKX-10

F31.1. Біполярний афективний розлад, поточний епізод манії без психотичних симптомів.

F90.0. Порушення активності та уваги.

F41.9. Тривожний розлад, неуточнений.

Z61. Проблеми, пов'язані з несприятливими життєвими подіями в дитинстві (**Z61.0.** Втрата відносин любові та прихильності в дитинстві; **Z61.7.** Переживання сильного страху).

Z62.0. Неадекватні батьківські нагляд і контроль.

Обговорення терапевтичної стратегії

Оптимальна терапевтична стратегія в розглянутому клінічному випадку має поєднувати психотерапію, психофармакотерапію та спеціальні форми соціальної підтримки в сім'ї та школі.

Психотерапія та соціальний супровід випадку

Вікторії та членам групи її первинної підтримки (матері, дідусю, старшій сестрі) показано психоосвітню психотерапію. Доцільним також є залучення до терапевтичної групи батька дівчинки.

Три форми такої терапії були адаптовані та протестовані спеціально для дітей її віку: індивідуальна сімейна психоосвіта (M.A. Fristad et al., 2003) [6], мультисімейні психоосвітні групи (M.N. Pavuluri et al., 2004) [7] та RAINBOW-програма (N. Loftouse et al., 2004) [8].

Усі три методики мають спільні елементи: 1) навчання дитини та її батьків розумінню БПР, депресії та манії, того, як вони впливають на поведінку, змісту терапії, її цілей та етапності; 2) набуття навичок емоційної регуляції, комунікації та безконфліктного розв'язання проблем у сім'ї (B. Mackinaw-Koons et al., 2004) [9].

Вікторія, її мати та сестра можуть дістати користь від розуміння захворювання. Вони мають зrozуміти, як афективні симптоми та симптоми спектра РДУГ у Вікторії маніфестували та як їх можна контролювати в домашніх умовах та умовах школи.

Організувати психотерапевтичну допомогу для сім'ї Вікторії було непросто. Консультації Марини Нестеренко (м. Сиракузи, США), зокрема в режимі Skype, наполеглива праця наших медичних психологів (Олесі Ващенко та Тетяни Павленко) були дуже корисні.

Ми не змогли запропонувати Вікторії та її матері участь у мультисімейній групі: така форма психотерапевтичної допомоги дітям із БПР була недоступною в Києві.

Довелося обмежитися заняттями у формі індивідуальної сімейної терапії. Вікторія та її сім'я отримали 15 терапевтичних сесій із добрими результатами.

Однією з проблем під час організації терапії була відсутність у психолога досвіду роботи з дитячим БПР. Цей розлад Україні рідко діагностують у дитячій психіатричній практиці. Вікторії та її родині необхідно було працювати з терапевтом, знайомим із дитячим БПР, щоб уникнути помилок, пов'язаних з інтерпретацією педіатричних проявів розладу фахівцем, який має досвід роботи виключно з дорослими пацієнтами (D. Miklowitz et al., 2010) [10].

Ще однією проблемою, котра ускладнювала терапію, була необхідність профілактики суїцидального ризику. Вікторія раніше виказувала суїцидальні думки, небезпеку яких недооцінювали. Потрібно було організувати моніторинг суїцидального ризику, що проводили під час кожного візиту дівчинки в клініку. На одному з етапів терапії суїцидальний ризик став причиною госпіталізації пацієнтки в дитяче відділення психіатричної лікарні.

На першому етапі психоосвітньої психотерапії було проведено діагностику функціонування сім'ї, оцінено внутрішньосімейні проблеми й міжособистісні стосунки. Спеціальному оцінюванню було піддано стабільність стану матері та сестри Вікторії. Члени однієї родини, що страждають на БПР, можуть бути стресогенними факторами одне для одного. Графіки

Продовження на стор. 60.

I.A. Марценковський, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальністю «Дитяча психіатрія», д. мед. н., відділ психічних розладів дітей та підлітків, Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, м. Київ

Біполярний розлад у дитячому віці

Продовження. Початок на стор. 58.

настрою членів сім'ї, побудовані нами, повною мірою продемонстрували це й підтвердили обґрутованість рекомендацій Марини Нестеренко щодо доцільності одночасного лікування всіх членів групи первинної підтримки Вікторії (її матері, дідуся та сестри).

Розглядали можливість зачленення до терапевтичного процесу батька Вікторії. Дівчинка відчуєна від свого батька, який на той момент перебував у нестабільному стані. Зачленення батька до терапії могло створити для нього можливість почати активне лікування від алкогольної залежності й депресії, сформувати додаткові ресурси для терапії дівчинки та її матері. Ми отримали інформовану згоду батька на лікування обох доньок. Він не заперечував проти участі в сімейних психотерапевтичних сесіях. На жаль, довелося відмовитися від цих планів через жорстку позицію дідуся, підтриману іншими членами родини.

Застосування сімейної психотерапії при БПР у підлітків відповідає принципам доказовості в медицині (M.N. Pavuluri et al., 2005; D. Miklowitz et al., 2004) [10, 11]. Терапія, спрямована на сім'ю, дає змогу поліпшити комплаентність, збільшити точність дотримання пацієнтами лікарських призначень (проблема, яка часто виникає у пацієнтів із БПР), зменшити кількість конфліктних ситуацій у родині, підвищити здатність сім'ї та пацієнтів справлятися з труднощами, що виникають, і знизити ризик подальшої депресії й госпіталізації (стрес-менеджмент).

Уже перші сесії сімейної психотерапії продемонстрували, що члени родини Вікторії не здатні справлятися із симптомами свого захворювання та стресом у домашніх умовах; у межах цього підходу ім було надано допомогу в організації сімейного ритуалу харчування та режиму сну-неспання.

Психотерапія Вікторії, серед іншого, мала бути націлена на її тривожну симптоматику. Коморбідний тривожний розлад – ознака для негативного прогнозу терапії, тож ефективність лікування цілковито залежала від мінімізації його впливу.

Когнітивно-поведінкову терапію (КПТ) рекомендують для лікування як сепараційної, так і генералізованої тривоги. Якщо КПТ дасть змогу істотно знизити рівень тривоги, то можливим стане уникнення призначення СІЗЗС, що є бажаним, оскільки застосування антидепресантів може спровокувати посилення маніакальної симптоматики. Слід також мати на увазі певне упередження групи первинної підтримки дитини проти лікування СІЗЗС, що пов’язано з негативним досвідом застосування пароксетину.

Як частину психосоціального втручання розглядали моніторинг функціонування Вікторії в школі та психосоціальну роботу з учителями. Дівчинку описували як старанну ученицю з доброю успішністю, поведінкою й соціальними взаємодіями. Проте рівень адаптивної поведінки істотно знизився після появи маніакальної симптоматики та посилення неуважності, асоційованої з РДУГ. Посилення симптоматики спектра РДУГ Україн негативно позначилося й на шкільній успішності Вікторії.

Організація взаємодії між лікарями, родиною та шкільним персоналом могла бути корисною для соціального супроводу дитини. Ми вважали, що дівчинка зможе продовжувати відвідування школи під час терапії, проте потребуватиме соціальної підтримки, спрямованої на розуміння вчителями її шкільних проблем. Медикаментозним лікуванням неуважності та інших клінічних проявів спектра РДУГ ми планували зайнятися після стабілізації настрою Вікторії.

Вимушена короткосезонна госпіталізація дівчинки у зв’язку з появою психотичних симптомів і посиленням суїциального ризику принципово не вплинула на обсяг і зміст психосоціального втручання в школі.

Психотерапевтичні й соціальні втручання забезпечили позитивну сімейну динаміку, зничили напруження в сім’ї та в школі, забезпечили необхідний для медикаментозного лікування дитини рівень комплаентності та родинної підтримки.

Психотерапія при БПР у підлітків: узагальнювальні рекомендації

Більшість психотерапевтичних втручань у дітей та підлітків із БПР систематично не досліджені. Утім, психоосвітня робота з пацієнтом і його родиною так само, як і сімейна психотерапія, не викликають сумнівів щодо своєї ефективності (M.A. Fristad et al., 2003; M.N. Pavuluri et al., 2005) [6, 11].

Рекомендовано навчати дітей, підлітків, їхніх родичів розумінню сутності БПР, важливості медикаментозного лікування, необхідності точного дотримання лікарських рекомендацій, постійного контролю рівня в сироватці крові стабілізаторів настрою (солей літію, солей вальпроєвої кислоти), що використовують для терапії, необхідності проведення спеціальних лабораторних тестів у рамках моніторингу безпеки лікування.

Важливим є навчання батьків і дитини навичкам моніторингу коливань настрою, який передбачає щоденне оцінювання й записування рівня депресивних і маніакальних симптомів, побудову графіка настрою.

Інші психосоціальні форми допомоги, корисні для цих пацієнтів: 1) мінімізація періодів перезбудження, набуття навичок саморегуляції таких станів; 2) підтримання належної гігієни сну; 3) забезпечення суворого дотримання медичних призначень; 4) обговорення ризику залежності від психоактивних речовин із пацієнтом і його родиною, профілактика залежних форм поведінки; 5) заохочення ведення графіків моніторингу настрою пацієнтом і його сім’єю.

Для батьків можуть бути корисними такі англомовні інформаційні ресурси: 1) «Нові можливості для дітей і підлітків із біполярними розладами: дружній та авторитетний гід із традиційних і допоміжних втручань» (New Hope for Children and Teens with Bipolar Disorder: Your Friendly, Authoritative Guide to the Latest in Traditional and Complementary Solutions) [13]; 2) «Виховання примхливої дитини: як упоратися з депресією й біполярним розладом» (Raising a Moody Child: How to Cope with Depression and Bipolar Disorder) [14].

У терапію дитини з БПР обов’язково мають бути зачленені члени її родини, у яких часто спостерігають симптоми манії, тривоги та депресії. Сімейна терапія має допомогти членам групи первинної підтримки дитини зрозуміти взаємозв’язок між цими симптомами й власними соціальними проблемами, конфліктами в родині, поганою шкільною успішністю дитини, проблемами з поведінкою та законом.

Сімейна терапія також має на меті виявлення у членів сім’ї залежності від алкоголю та психоактивних речовин. Залежні форми поведінки часто спостерігають у членів групи первинної підтримки дитини з недіагностикованими афективними розладами. Сімейна терапія може стати першим кроком до зачленення таких родичів у терапію.

Психофармакологічне лікування

Першочерговим завданням під час лікування пацієнтів із манією є стабілізація настрою із застосуванням традиційних тимоізолептических лікарських засобів – солей літію, солей вальпроєвої кислоти, атипових антипсихотиків (C.U. Corell et al., 2006) [15]. Немає переконливих даних, які свідчили би про те, що традиційні стабілізатори настрою (антikonvulsanty) у дітей і підлітків є кращими за атипові антипсихотики. Водночас ціла низка контролюваних досліджень свідчить про переваги атипових антипсихотиків і їх комбінації з анikonvulsantами порівняно з монотерапією традиційними стабілізаторами настрою манії при БПР у дорослих.

Більшість дитячих психіатрів переконана, що терапевтична ефективність атипових антипсихотиків (кветіапіну, оланzapіну, зипразидону, аripiprazolu, risperidonu) у підлітків вище, ніж тимоізолептических (солей літію та вальпроєвої кислоти, карbamazepіну): у разі їх призначення терапевтичний ефект формується швидше, клінічна дія довша. Проте залишається багато питань, пов’язаних із безпекою три-valentого застосування цих препаратів у дітей і підлітків (R.L. Findling et al., 2003) [16].

Більшість підлітків із манією при БПР отримують комбіновану психофармакотерапію для стабілізації настрою. Таку терапію застосовують, незважаючи на те що дані стосовно ефективності та безпеки комбінованого лікування обмежені (R.A. Kowatch et al., 2003; M. DelBello et al., 2002) [17, 18]. Відоме подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, яке продемонструвало високу ефективність комбінованого застосування кветіапіну із солями вальпроєвої кислоти у підлітків із манією при БПР порівняно з монотерапією дивалпроексом. У цьому дослідженні кветіапін, дозу якого повільно (протягом тижня) титрувати до 450 мг/добу, добре переноситься неповнолітніми пацієнтами (R.A. Kowatch et al., 2005) [19].

Отже, терапія вибору для підлітків із гострою манією передбачає застосування стабілізаторів настрою, зокрема атипових антипсихотиків (B. Birmaher et al., 2004; 2006) [12, 20]. Оскільки для виявлення терапевтичного ефекту солей літію чи вальпроєвої кислоти потрібно чимало часу, застосування атипових антипсихотиків має переваги у пацієнтів із гострою симптоматикою, яка впливає на їхнє психосоціальне функціонування, особливо в пацієнтів з ажитацією, психотичними симптомами, небезпечною для себе чи оточуючих поведінкою. Атипові антипсихотики діють швидше, при цьому деякі їхні побічні ефекти, такі як, наприклад, седативна дія, можуть бути корисними на початкових етапах лікування для швидкого встановлення контролю над поведінкою підлітків.

Як було описано вище, Вікторія не мала ні тяжкої манії, ні ажитації, вона могла приймати лікування, проводжуючи відвідування школу. Це послужило підставою для віддання переваги терапії солями літію. Відмова від терапії атиповими антипсихотиками була пов’язана з нашим бажанням уникнути госпіталізації дівчинки для титрації дози лікарського засобу.

Після проведення необхідних лабораторних досліджень (визначення рівнів креатиніну, азоту сечовини крові, електролітів, дослідження функції щитоподібної залози, аналіз сечі) було призначено солі літію повільного вивільнення. Перевагу солям літію повільного вивільнення віддали за порадою наших американських колег для зменшення ризику побічних ефектів. Мати дівчинки, яка мала власний досвід прийому солей літію, амісульприду й оланzapіну, висловлювала побоювання щодо можливих побічних ефектів при довгостроковій терапії. Дозу літію поступово збільшили до 225 мг уранці й 450 мг перед сном, рівень літію в сироватці крові після завершення титрації становив 0,76 мекв/л.

Вікторія добре переносила амбулаторне медикаментозне лікування, відвідувала школу й психотерапевтичні сесії. Шкільна вчителька дівчинки активно співпрацювала з психологами мультидисциплінарної команди.

Позитивну динаміку у вигляді редукції маніакальної симптоматики спостерігали у дівчинки протягом 2 міс лікування солями літію, але, як часто буває у дітей із БПР [21], у неї відбулася інверсія фази, розвинулася депресивна симптоматика з психотичними симптомами (з’явилися слухові обмани сприйняття). Вікторія чула голоси, які погрожували вбити її.

Після необхідних лабораторних досліджень (визначення рівня глюкози та ліпідного профілю, дослідження функції печінки, розгорнутого аналізу крові), а також вимірювань індексу маси тіла та окружності талії до призначень додали кветіапін (150 мг/добу перед



сном). Незважаючи на комбіновану терапію, через 2 тижні стан Вікторії погіршився, у неї з'явилися суїциdalні думки, плани реалізації суїциdalних намірів. Зростання суїциdalного ризику стало причиною госпіталізації дівчинки до дитячого психіатричного відділення ТМО «Психіатрія» в місті Києві.

Під час стаціонарного лікування дозу кветіапіну було збільшено до 600 мг/добу, а рівень літію в крові доведено до 1,0 мекв/л. Через 2 тижні симптоматика Вікторії покращилася, її виписали зі стаціонару.

Два інші завдання психофармакотерапії Вікторії полягали в лікуванні коморбідних до БПР розладів (РДУГ і тривожного розладу).

Коментар

Традиційна стратегія лікування дітей із БПР і порушеннями активності та уваги (коморбідність РДУГ) передбачає стабілізацію настрою за допомогою стабілізаторів настрою чи атипових антипсихотиків до початку терапії стимуляторами (R.E. Scheffer et al., 2005) [22].

Контрольовані дослідження останнього десятиріччя та клінічна практика свідчать, що психостимулятори можна призначати таким підліткам і до стабілізації афективних порушень, одночасно чи перед призначенням тимоізолептиків.

Рандомізоване контролюване дослідження 40 дітей та підлітків із БПР і РДУГ продемонструвало, що солі амфетаміну в низьких дозах можуть бути ефективними й безпечними в разі застосування для усунення симптоматики, асоційованої з дефіцитом уваги, з подальшою стабілізацією настрою за допомогою солей вальпроєвої кислоти (J.S. March et al., 1995) [23].

Психостимулятори повільного вивільнення можуть бути ефективнішими при порушеннях активності та уваги, що поєднуються з депресивним епізодом БПР. Вважають, що ці лікарські засоби разом із симптоматикою спектра РДУГ викликають редукцію проявів депресії у дітей та підлітків із БПР. Рекомендована доза таких психостимуляторів для дітей із БПР і РДУГ становить 36-54 мг/добу метилфенідату повільного вивільнення чи 10-20 мг/добу солей амфетаміну повільного вивільнення.

Сумною реальністю фармацевтичного ринку України є відсутність в аптечних мережах сучасних психостимуляторів, зокрема метилфенідату та солей амфетаміну (попри те що вони віднесені Всесвітньою організацією охорони здоров'я до числа життєво необхідних для дитячої психіатричної практики).

Коморбідні тривожні розлади можна лікувати за допомогою психотерапії, медикаментозного лікування СІЗЗС або шляхом комбінованого застосування одночасно обох методів.

Серед психотерапевтичних методів ефективною для лікування соціальної фобії, сепараційного тривожного, генералізованого тривожного, обсесивно-компульсивного й посттравматичного розладів було визнано КПТ (J.S. March, 1998; B. Birmaher et al., 2003) [24, 25].

СІЗЗС визнано ефективними для лікування тривожних розладів у підлітковому віці [26], але вони потребують обережності в разі застосування у пацієнтів із БПР у зв'язку з тим, що можуть провокувати інверсію фази, появу змішаних або зі швидкою зміною фаз циклотимічних коливань настрою. Тому в пацієнтів із БПР 1 типу до призначення СІЗЗС з метою корекції коморбідної тривожно-фобічної симптоматики необхідно попередньо стабілізувати афективні порушення традиційними стабілізаторами настрою чи атиповими антипсихотиками. Атиповий антипсихотик кветіапін і солі вальпроєвої кислоти довели свою ефективність як при манії, біополярній депресії, так і при коморбідних тривожно-фобічних розладах.

Психофармакологічне лікування

Надалі тривожну симптоматику Вікторії успішно контролювали за допомогою КПТ і підтримувальної терапії кветіапіном.

Незважаючи на призначене лікування, симптоматика зі спектра РДУГ продовжувала негативно впливати на шкільну успішність дівчинки. Для розв'язання цієї терапевтичної проблеми було призначено психостимулятор триvaloї дії метилфенідат у дозі 36 мг/добу (стартова доза – 18 мг/добу).

Як було сказано раніше, для деяких дітей із БПР може бути рекомендовано призначення психостимуляторів для усунення коморбідної симптоматики зі спектра РДУГ [23].

Вікторія добре переносила терапію метилфенідатом у поєднанні з підтримувальною терапією кветіапіном (100 мг 2 р/добу).

За час лікування кветіапіном у комбінації із солями літію Вікторія протягом декількох місяців набрала зайву вагу (3 кг), яку не могла контролювати за допомогою дієтичних обмежень. Дівчинка також пред'являла скарги на металевий присмак у роті, стала більш дратівливою. У зв'язку з цими неприйнятними побічними ефектами й тим, що настrij Вікторії залишався стабільним протягом кількох місяців, ми почали знижувати дозу літію з наступною відміною.

На тлі таких змін терапії у дівчинки відновилася депресивна симптоматика, яка відповідала критеріям епізоду середнього ступеня тяжкості за МКХ-10.

У терапевтичній ситуації, що склалася, ми розглядали декілька терапевтичних альтернатив:

1) відновлення прийому солей літію (в рамках комбінованої терапії з кветіапіном або з переходом до моно-терапії);

2) додавання до терапії кветіапіном ламотриджину. Існує думка, що ламотриджин може бути ефективний для лікування депресивної та тривожної симптоматики в дитячо-підлітковому віці, проте цю тезу не підтверджено результатами великих контролюваних досліджень;

3) збільшення дози кветіапіну.

Ми збільшили Вікторії дозу кветіапіну до 300 мг/добу, залишили терапію метилфенідатом у дозі 36 мг/добу. Дівчинка добре переносила призначену терапію й через 2 місяці досягла стану нормотимії при оцінюванні за Рейтинговою шкалою манії у дітей та підлітків.

Психофармакотерапія при БПР у підлітків: узагальнювальні рекомендації

Медикаментозне лікування БПР прийнято ділити на усунення гострого стану та підтримувальну терапію, спрямовану на профілактику рецидивів.

Вибір терапії визначається, з одного боку, тяжкістю стану, його гостротою, наявністю психотичних симптомів і клінічною структурою поточного епізоду, з другого боку – наявністю виключно симптомів депресії, манії, змішаної симптоматики, швидкістю зміни фаз.

Як терапію для усунення гострих станів можна застосовувати традиційні стабілізатори настрою (солі літію та вальпроєвої кислоти, карbamазепін, комбінації переварованих стабілізаторів настрою), атипові антипсихотики, комбінації традиційних стабілізаторів настрою й атипових антипсихотиків.

У разі гострого психомоторного збудження, агресивної та аутоагресивної поведінки, за наявності психотичних симптомів рекомендовано застосування атипових антипсихотиків.

Відсутні переконливі дані про перевагу традиційних стабілізаторів настрою над атиповими антипсихотиками в більш легких випадках.

Дитячий психіатр спільно з пацієнтом і особами з групи його первинної підтримки мають вирішити, чи доцільно проводити лікування симптомів амбулаторно, чи необхідна часткова або повна госпіталізація.

Важливим аспектом медикаментозного лікування є терапія коморбідних розладів – тривожних, РДУГ. Таку терапію рекомендовано починати після стабілізації настрою на першому етапі лікування, в тих випадках, коли можливості психосоціальної допомоги вичерпано.

У разі такого підходу терапія коморбідних розладів має розглядатись як складова протирецидивного лікування.

Для тривалої підтримувальної терапії у підлітків обґрунтованим є застосування солей вальпроєвої кислоти, солей літію, кветіапіну. Терапія кветіапіном і комбінована терапія кветіапіном із солями вальпроєвої кислоти мають, мабуть, більшу ефективність. Дані щодо безпеки тривалої профілактичної терапії обмежені.

Висновки

БПР у дітей та підлітків є тяжким розладом психіки, що характеризується переважно розладами настрою, потребує раннього виявлення та терапевтичного втручання.

Подібно до цукрового діабету, БПР є хронічним захворюванням, найефективнішою терапевтичною стратегією щодо якого є раннє психосоціальне втручання, спрямоване на пацієнта, його родичів і педагогів. Поліпшення ранньої діагностики й рання психосоціальна допомога дітям і підліткам із БПР (психоосвітня та сімейна терапія, стрес-менеджмент) покращують прогноз. Біологічна терапія, побудована на принципах доказової медицини, є невід'ємною частиною терапевтичної стратегії при БПР у дитячому віці. Кветіапін, солі вальпроєвої кислоти та їх комбіноване застосування рекомендовано як першочергові лікарські засоби з високим рівнем ефективності при маніакальних, депресивних, змішаних епізодах і коморбідних тривожних розладах у дітей. Терапію психостимуляторами (похідними метилфенідату й амфетаміну) рекомендовано при коморбідних порушеннях активності та уваги.

Література

- Geller B., Tillman R., Craney J.L., et al. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubescent and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2004; vol. 61: 459-467.
- Axelson D., Birmaher B., Strober M., et al. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006; vol. 63: 1139-1148.
- Wozniak J., Biederman J., Kiely K., et al. Mania-like symptoms suggestive of childhood onset bipolar disorder in clinically referred children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 1995; vol. 34: 867-876.
- Goldstein T.R., Birmaher B., Axelson D., et al. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord.* 2005; vol. 7: 525-535.
- Freeman M.P., Freeman S.A., McElroy S.L. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J. Affect. Disord.* 2002; vol. 68: 1-23.
- Fristad M.A. Psychoeducational treatment for school-aged children with bipolar disorder. *Dev. Psychopathol.* 2006; vol. 18: 1289-1306.
- Fristad M.A., Gavazzi S.M., Mackinaw-Koons B. Family psychoeducation: an adjunctive intervention for children with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*, 2003; vol. 53: 1000-1008.
- Pavuluri M.N., Gracyk P.A., Henry D.B., et al. Child- and family-focused cognitive behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: development and preliminary results. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2004; vol. 43: 528-537.
- Lofthouse N., Fristad M.A. Psychosocial interventions for children with bipolar disorder. *Clin. Child. Fam. Psychol. Rev.* 2004; vol. 7: 71-88.
- Mackinaw-Koons B., Fristad M.A. Children with bipolar disorder: how to break down barriers and work effectively together. *Prof. Psychol. Res. Pr.* 2004; vol. 35: 481-484.
- Miklowitz D., George E., Axelson D.A., et al. Family focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2004; vol. 82 (suppl. 1): 112-128.
- Pavuluri M.N., Birmaher B., Naylor M.W. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005; vol. 44: 846-871.
- Birmaher B. New Hope for Children and Teens With Bipolar Disorder: Your Friendly, Authoritative Guide to the Latest in Traditional and Complementary Solutions. New York, Three Rivers Press, 2004; 196 p.
- Fristad M.A., Goldberg A. Raising a Moody Child: How to Cope With Depression and Bipolar Disorder. New York, Guilford, 2004.
- McClellan J., Kowatch R., Findling R.L. Work Group on Quality Issues: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007; vol. 46: 107-125.
- Corell C.U., Carlson H.E. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006; vol. 45: 771-791.
- Findling R.L., McNamara N.K., Gracious B.L., et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003; vol. 42: 895-901.
- Kowatch R.A., Sethuraman G., Hume J.H., et al. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*, 2003; vol. 53: 978-984.
- DelBello M., Schwiers M., Rosenberg H.L., et al. Quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania associated with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2002; vol. 41: 1216-1223.
- Kowatch R.A., Fristad M., Birmaher B., et al. Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder: Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2005; vol. 44: 213-235.
- Birmaher B., Axelson D., Strober M., et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006; vol. 63: 175-183.
- Biederman J., Mick E., Prince J., et al. Systematic chart review of the pharmacologic treatment of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in youth with bipolar disorder. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 1999; vol. 9: 247-256.
- Scheffer R.E., Kowatch R.A., Carmody T., et al. Randomized placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder following mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*, 2005; vol. 162: 58-64.
- March J.S. Cognitive-behavioral psychotherapy for children and adolescents with OCD: a review and recommendations for treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; vol. 34: 7-18.
- March J.S., Amaya-Jackson L., Murray M.C., et al. Cognitive-behavioral psychotherapy for children and adolescents with posttraumatic stress disorder after a single-incident stressor. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998; vol. 37: 585-593.
- Birmaher B., Axelson D.A., Monk K., et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003; vol. 42: 415-423.

Эффективное лечение боли в спине: как расширить возможности врача

Неспецифическая боль в спине остается одной из актуальных медицинских и социальных проблем, что обусловлено ее широкой распространностью среди лиц молодого и среднего возраста и экономическими потерями, связанными с временной нетрудоспособностью. Причины боли в спине многообразны, и лечение подбирается в зависимости от патогенетических механизмов ее возникновения. Однако практически при всех состояниях – остеохондрозе позвоночника, вертеброгенных радикулопатиях, спондилезе, остеоартрозе, мышечном спазме – в клинической практике применяются нейротропные витамины группы В – тиамин (В₁), пиридоксин (В₆), цианкобаламин (В₁₂).

Современные проблемы лечения боли в спине

Согласно современным международным рекомендациям лечение боли в спине следует начинать с парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). НПВП сегодня остаются одними из наиболее эффективных и широко применяемых в лечении боли лекарственных средств. Однако эти препараты не всегда достаточно эффективны и, кроме того, их применение имеет ряд ограничений, связанных с серьезными побочными эффектами, среди которых на первый план выступают гастроинтестинальные и кардиоваскулярные. Необходимость обеспечения безопасности лечения обуславила разработку ряда рекомендаций относительно сроков применения и дозирования НПВП. Так, во многих руководствах по лечению различных заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом и требующих назначения НПВП, их рекомендовано назначать максимально короткими курсами и по возможности в невысоких дозах для снижения риска развития гастроинтестинальных, сердечно-сосудистых и других осложнений. В стремлении обеспечить безопасность лечения врачи сталкиваются как минимум с двумя проблемами: 1) необходимостью назначения дополнительной терапии пациентам, получающим низкие дозы НПВП для обеспечения достаточного обезболивающего эффекта; 2) потребностью в поддерживающем лечении после прекращения короткого курса НПВП, поскольку у большинства неврологических пациентов невозможно устранить причины болевого синдрома за несколько дней и они нуждаются в длительной терапии.

Таким образом, в лечении боли в спине крайне важно использовать наряду с НПВП и другие возможности влияния на патогенез болевого синдрома. Это обусловило возникновение интереса к нейротропным витаминам группы В и позволило рассматривать их в качестве аналгетиков в комплексном лечении болевых синдромов в неврологии.

Патогенетические аспекты применения витаминов группы В в лечении болевых синдромов в неврологии

Тиамин – важнейший витамин в энергетическом обмене, который важен для поддержания активности митохондрий. Кроме того, витамин В₁ участвует в углеводном, жировом, белковом и водно-солевом обмене. Будучи коферментом декарбоксилаз, витамин В₁ задействован в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, α-кетоглютаровой), является ингибитором фермента холинэстеразы, расщепляющей медиатор центральной нервной системы ацетилхолин, участвует в контроле транспорта Na⁺ через мембрану нейрона.

При использовании тиамина в терапевтических целях было обнаружено, что его обычные водорастворимые формы, представленные в большинстве витаминных препаратов (тиамина гидрохлорид, тиамина мононитрат и т. д.), недостаточно эффективны, поскольку их биодоступность чрезвычайно низка (R. Bitsch et al., 1991; D. Loew, 1996; A. Маркина, 2003). Поэтому в свое время исследователи пришли к выводу о необходимости разработки такой формы тиамина, которая отличалась бы высокой биодоступностью. Цель была достигнута в 1962 году путем создания уникального жирорастворимого термостабильного производного тиамина – бенфотиамина. При пероральном приеме бенфотиамин обладает практически 100% биодоступностью, что обусловлено его высокой липофильностью. Таким образом, высокие концентрации активного вещества, необходимые для обеспечения терапевтического эффекта, достижимы при пероральном приеме только липофильного бенфотиамина.

Биологически активным веществом бенфотиамина является тиаминифосфат (ТДФ) – кофермент различных многоферментных комплексов. Тиамин-зависимые ферменты играют важную роль в окислительных процессах расщепления глюкозы. Напомним, что нарушение метаболизма глюкозы приводит к накоплению конечных продуктов гликирования. Этот процесс играет ключевую роль в развитии многочисленных заболеваний, среди которых – моно- и полинейропатии, радикулопатии (включая вертеброгенные); ганглиониты, миалгии. Бенфотиамин, активируя фермент транскеталазу, «переводит» метаболизм глюкозы на пентозофосфатный путь. В результате блокируются патологические процессы, ведущие к поражению клетки. Кроме того, бенфотиамин обладает хорошим аналгезирующим эффектом.

Пиридоксин – кофермент в реакциях метаболизма азота, катализирующий перенос аминогрупп и участвующий в транспортировке энергии в нервной ткани. Как и другие витамины группы В, пиридоксин играет важную роль в обмене веществ, участвует в синтезе белка, ферментов, гемоглобина, гистамина, глутаминовой кислоты, ГАМК. Витамин В₆ необходим для нормального функционирования нервной системы: он участвует в процессах обеспечения нервных клеток глюкозой, синтезе нейромедиаторов, в том числе серотонина, в связи с чем его иногда называют витамином-антидепрессантом.

Выдвинуто предположение, что антиноцицептивный эффект комбинированного витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов (D.S. Franca,

A.L. Souza et al., 2001). Имеются данные, что витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов и таламуса (I. Jurna, K.H. Carlsson et al., 1990; D.S. Franca, 2004).

Установлено, что высокие дозы нейротропных витаминов группы В оказывают положительное влияние на регенерацию нервов (H.I. Rocha-Gonzalez, 2004).

Терапевтические эффекты нейротропных витаминов группы В

Нейротропные витамины группы В повышают эффективность терапии, направленной на купирование боли, и характеризуются крайне низким риском развития побочных эффектов при назначении в оптимальных дозировках. Метаанализ двойных слепых рандомизированных клинических исследований у больных с болями в спине показал, что комбинированная терапия НПВП + витамины группы В способствовала более раннему и более выраженному обезболиванию, что позволило в ряде случаев снизить дозы и сократить длительность применения НПВП (Rocha-Gonzalez et al., 2005; G. Reyes Garcia et al., 1999; N.L. Caram Salas et al., 2006; T.A. Khan, 2008).

Помимо этого, терапия с включением витаминов В₁, В₆ и В₁₂ при болях в спине приводит к увеличению периода ремиссии (Я.Б. Юдельсон и соавт., 2008).

Проблема взаимодействия витаминов группы В

При решении вопроса о целесообразности применения витаминных комплексов для кумулирования и потенцирования эффектов витаминов группы В исследователи столкнулись с проблемой взаимодействия обычных водорастворимых форм, в результате которого происходит их разрушение. Проблема была успешно решена путем добавления стабилизатора, предотвращающего распад витамина В₁. Эта инновационная технология используется при производстве таблетированной формы препарата Мильгамма таблетки, который содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Витамин В₆ также обладает обезболивающим эффектом и потенцирует действие бенфотиамина при совместном применении.

Доказано, что Мильгамма таблетки имеет значительные преимущества перед водорастворимыми формами витаминов группы В. В частности, это было продемонстрировано в плацебо-контролируемом исследовании И.А. Строкова и соавт. (2009) с участием пациентов с диабетической полинейропатией. На фоне терапии препаратом Мильгамма таблетки отмечалось достоверное уменьшение интенсивности «стреляющей» боли, жжения, онемения, парестезий

по сравнению с плацебо, что указывает на аналгетическое действие препарата. Неврологический дефицит после 6 нед терапии препаратом Мильгамма таблетки уменьшился в большей степени, чем при лечении водорастворимыми витаминами или плацебо. Результаты электрофизиологического исследования при приеме препарата Мильгамма таблетки свидетельствовали о достоверном улучшении функции малоберцового и икроножного нервов, а также вегетативных нервов. Кроме того, авторы работы показали, что несмотря на то что при парентеральном введении повышение концентрации тиамина в плазме и гемолизате происходило быстрее, с 14-го дня лечения концентрация тиамина в плазме на фоне приема препарата Мильгамма таблетки была достоверно выше, чем в группе больных, получавших внутримышечно водорастворимый тиамин, и оставалась на этом уровне до конца лечения (И.А. Строков и соавт., 2009).

Комбинации витаминов группы В в лечении боли в спине. Результаты клинических исследований

Эффекты комбинаций нейротропных витаминов группы В были изучены при практических всех заболеваниях, связанных с неспецифической болью в спине.

Клинически и на экспериментальных моделях было показано, что включение комбинаций витаминов группы В в комплексное лечение невропатий усиливает аналгетический эффект НПВП, габапентина, дексаметазона и валпроатов (Ю.А. Старчина, 2009) и позволяет снизить их дозу.

Результаты клинических исследований, посвященных изучению проблемы боли в нижней части спины (БНЧС), свидетельствуют, что положительный эффект от проводимой комбинированной терапии наблюдается как у пациентов с изолированной БНЧС, так и с сопутствующим корешковым синдромом. В открытом контролируемом исследовании была показана эффективность комплекса витаминов группы В (Мильгамма ампулы и Мильгамма таблетки) в лечении пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией. Установлено позитивное влияние терапии на невропатический компонент боли при радикулопатии, а также отмечено, что сочетание витаминных комплексов с НПВП потенцирует обезболивающий эффект и способствует более стойкому и длительному регрессу болевого синдрома (О.С. Левин и соавт., 2009).

О.В. Скларенко и соавт. в 2016 году опубликовали результаты исследования, в котором наряду с немедикаментозным лечением НПВП, аналгетиками местного действия, миорелаксантами и другими препаратами применялись комбинированные препараты, содержащие витамины группы В, у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника и выраженным болевым синдромом. Комплексное лечение обеспечило купирование острого болевого синдрома на 3-4-е сутки, а также уменьшение неврологических проявлений

у большинства больных. Так, существенно уменьшилось количество пациентов с цервикалгией, цервикокраниалгией, цервикобрахиалгией.

Установлено, что одновременное назначение пациентам с острой БНЧС комплекса витаминов группы В в сочетании с диклофенаком по эффективности достоверно превышает эффективность монотерапии диклофенаком (M.A. Mibielli, M. Geller et al., 2009). Аналогичные результаты были получены в исследовании О.С. Левина и соавт. (2008), в котором изучались эффекты применения нейротропных комплексов, включающих витамины B₁, B₆, B₁₂ в комбинации с диклофенаком в лечении пациентов с вертеброгенной радикулопатией. Данный подход предполагал применение на первом этапе лечения трехкомпонентного комплекса (Мильгамма ампулы) внутримышечно по 1 ампуле в сутки в течение 10 дней, затем двухкомпонентного с витаминами B₁ и B₆ (Мильгамма таблетки) перорально по 1 таблетке в сутки на протяжении 14 дней в сочетании с диклофенаком. Эту схему лечения сравнивали с монотерапией диклофенаком: 75 мг в сутки внутримышечно в течение 10 дней и далее — прием пероральной формы по потребности. Эффективность лечения оценивали через 10 и 24 дня, а также через 3 и 6 мес. Проведенная работа продемонстрировала более высокую эффективность сочетанной терапии с применением витаминных комплексов и сохранение отличий между группами в пользу группы, получавшей диклофенак и витамины группы В, даже через 3 мес после лечения.

Такой же подход в использовании витаминов В при лечении острой боли в спине предлагают и другие исследователи.

Е. Хамцова и соавт. описывают данные исследования 2009 года, в котором изучались возможности повышения эффективности пациентов с обострениями хронической боли в спине. В исследовании к стандартной терапии присоединили препарат Мильгамма ампулы для внутримышечного введения на первом этапе лечения (10 дней) с последующим назначением перорального приема Мильгаммы таблетки в течение 6 нед. Отмечено, что уже на 7-й день лечения достоверно снизилась интенсивность болевого синдрома и улучшилась двигательная активность пациентов. Важно также, что уровень тревожности и депрессии снизился с клинически значимого до нормального, а качество сна улучшилось за счет уменьшения количества ночных пробуждений из-за боли.

П.М. Камчатнов и соавт. (2013) отмечают, что эффективность Мильгаммы у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы обусловлена усиливанием ее репаративного потенциала, активизацией восстановительных процессов в ней, а также способностью уменьшать интенсивность болевого синдрома. Авторы публикации считают, что пациентам с БНЧС в острой стадии целесообразно назначать Мильгамму ампулы, а после этого применять препарат Мильгамма таблетки для стабилизации метаболизма в поврежденном нервном корешке в течение нескольких недель. Показаниями для пролонгированного курса лечения являются хронический характер болевого синдрома, наличие клинических признаков сдавления спинального корешка. Курс лечения может быть продлен настолько, насколько этого требует состояние больного.

В большинстве публикаций по результатам исследований, в которых изучались клинические эффекты препарата Мильгамма таблетки, отмечаются его хорошая переносимость и почти полное отсутствие побочных эффектов.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы.

• Комплексная терапия боли в спине, включающая немедикаментозные методы, НПВП, миорелаксанты и комбинации нейротропных витаминов группы В, сокращает сроки лечения, способствует снижению потребности в НПВП и их доз, уменьшает риск развития повторных обострений боли и продлевает сроки ремиссии.

• Нейротропные витамины группы В обладают аналгетической активностью; их совместное применение более эффективно, чем монотерапия.

• В терапии острых болей комбинация витаминов группы В с НПВП более эффективна, чем монотерапия НПВП.

• Терапия витаминами группы В является безопасной и характеризуется отличной переносимостью.

• При лечении острых болей целесообразно назначать ежедневные внутримышечные инъекции препарата Мильгамма ампулы (2 мл) на протяжении 10 дней. В дальнейшем для продолжения лечения следует применять Мильгамму таблетки по 1 таблетке 1 раз в сутки. Данный подход позволит следовать современным

рекомендациям по ведению пациентов с неспецифической болью в спине, согласно которым больным рекомендовано сохранять физическую активность во время лечения.

• Раннее наступление положительного эффекта при использовании препаратов Мильгамма ампулы и Мильгамма таблетки в лечении боли в спине следует рассматривать в качестве возможности своевременного начала проведения реабилитационных мероприятий, расширения двигательного режима, вовлечения пациента в активное занятие лечебной физкультурой, широкого применения прочих методов немедикаментозного лечения.

Подготовила Наталья Очеретяная

35

МІЛЬГАМА®

ін'єкції, таблетки

Якість. Досвід. Визнання.

бенфотіамін

- Стійка комбінація і стабільність вітамінів групи В в 1 ампулі¹
- Жиророзчинний бенфотіамін у складі Мільгами таблетки²
- Курс терапії: 10 ампул, потім 1 таблетка/добу не менше 1 міс.³

1. Зайченко А.В. «Фармацевтическое обоснование комбинации действующих и вспомогательных веществ в составе препарата Мильгамма® ампулы», МНЖ, №1/2015.
2. Инструкция для медицинского застосування препаратору Мильгамма® таблетки.
3. Свиридова Н.К., Баринов А.Н. «Лечение невропатической боли при радикулопатии», МЭЖ, №5/2014.

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратору МІЛЬГАМА® ампули. Фармакотерапевтична група. Препаратор вітаміну В₁ у комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. Склад. 1 мл розчину містить тіаміну гідрокориду 50 мг, піридоксину гідрокориду 50 мг, корінцевий сіндром, ретробульбарний неврит, ураження лінійного нерва. Протипоказання. Підвищена чутливість до піридоксина, гістаміну, корінцевого сіндрому, ретробульбарного невриту, ураження лінійного нерва. Способ застосування та дози. По 2 мл/добу внутримышечно, 1 раз на добу в період затяжності, потім 2-3 рази на тиждень. Курс лікування: не менше 1 місяця. Побічні ефекти. Дуготривала затяжната голова (6-12 днів) у дозах 50-100 мг ампул В₁. щоденно може привести до підвищення температури та зупинки нервово-збудливості, недужності, затяжного головного болю. З боку травного тракту: підвищено-чутливість, зозаду, у тому числі нудити, блоявання, діарея, біль у животі, підвищена кислотність шлункового соку. З боку шкіри: сухота, корінцева ячма, вигорання, засмага рідкісно — генералізований дерматит, антигідротерапевтичний набір. Категорія відповідності. За реєстром. РЛ. №UA-0849/02/01 від 05.07.2013 до 05.07.2018. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратору. Пріймається 1 таблетка 100 мг піридоксину гідрокориду 100 мг. Лікарська форма. Таблетки. Показання. При невропатичному застосуванні: дегенеративні, дистрофічні захворювання вітаміном В₁. Протипоказання. При підвищенні кислотності шлункового соку. Способ застосування та дози. Застосування внутрішньо, заливанням додатковою кількістю рідини у кожному випадку. Після максимального періоду ліукання (4 тижні) пряміться рішення щодо коригування та зниження доз препаратору. Побічні ефекти. 3 боку травного тракту: нудити, блоявання, діарея, біль у животі, підвищена кислотність шлункового соку. З боку середово-судинної системи: тахікардія. З боку мікро-систем: гемігіпноз. Виключає анафілактичний шок, анафілаксія, кров'яна ячма. З боку шкіри: шкірні вигорання, засмага. У окремих випадках — шкірний стас. Довготривала застосування (понад 6-12 місяців) у дозах більше ніж 50 мг вітаміну В₁ щоденно може привести до периферичної сенсорної невропатії, нервового збурення, запалимочного головного болю. Категорія відповідності. Без реєстру. РЛ. №UA-0849/01/01 від 13.05.2013 до 13.05.2018. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратору. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних підприємств, а також для розповсюдження на семінарів, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.

Представництво компанії «Ворваг Фарма ГмбХ Ко.Кт», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua, www.woerwagpharma.kiev.ua

WÖRWAG
PHARMA

Противосудорожные препараты нового поколения

Несмотря на значительный выбор антиконвульсантов, фармакорезистентность представляет собой одну из главных проблем в лечении эпилепсии. У 30% больных припадки сохраняются, несмотря на лечение тремя и более противоэпилептическими препаратами (ПЭП) в максимально допустимых дозах. В июне 2016 г. Верховная Рада приняла законопроект об упрощенной регистрации лекарственных средств, используемых в Европейском Союзе, США, Канаде, Швейцарии и Австралии, поэтому в Украине в ближайшее время должны появиться новые антиконвульсанты, которые в последние годы применяются для лечения эпилепсии в странах ЕС и ряде стран СНГ. В данной статье представлен обзор исследований новых противосудорожных препаратов по материалам XII Европейского конгресса по эпилептологии, проходившего в г. Прага (Чехия) в сентябре 2016 г.

Ацетат эсликарбазепина (ESL) представляет собой новое лекарственное средство, которое может использоваться для лечения различных состояний, таких как эпилепсия и аффективные расстройства, а также болевые синдромы. Полагают, что, несмотря на химическое сродство к карbamазепину (CBZ) и окскарбазепину (OXC), ESL не образует некоторых токсических метаболитов (таких как, например, эпоксиды) без потери фармакологической активности. В отличие от OXC, ESL почти полностью метаболизируется в активный метаболит эсликарбазепин. Не рекомендуется одновременное применение ESL и OXC. Препарат дифференцированно и селективно блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы нейронов, предотвращая их активацию; в результате понижается типичная для эпилептогенной активности высокочастотная импульсация. После приема внутрь всасывается до 90% действующего вещества, всасывание не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч; равновесная концентрация — через 4–5 дней от начала приема препарата. Показан в составе комбинированной терапии у взрослых с парциальными судорогами с или без вторичной генерализации. Рекомендуемая начальная доза — 400 мг 1 р/сут. Через 1 или 2 нед лечения дозу можно увеличить до 800 мг 1 р/сут. С учетом индивидуального клинического эффекта доза может быть повышенна до 1200 мг 1 р/сут.

Приводим основное содержание докладов, прозвучавших на конгрессе по эффективности и безопасности ESL.

Эффективность и безопасность ESL в качестве дополнительной терапии у больных с фокальными судорогами (G. Borzi, F. Abate, S. Cavalli, L. Mumoli, A. Gambardella, A. Labate, University of Catanzaro, Италия). Авторы оценивали эффективность и безопасность ESL в качестве дополнительной терапии к стандартной противоэпилептической терапии у больных с фокальной эпилепсией. ESL был введен как дополнительное лечение у 27 последовательных пациентов (13 женщин, возраст — от 17 до 70 лет, медиана — 31,5 года) с неконтролируемыми фокальными припадками. Наблюдение осуществлялось на протяжении от 6 до 24 мес. Эффективность оценивалась по частоте терапевтического ответа (>50% снижения частоты приступов) и достижению свободы от припадков. Также определяли побочные эффекты и частоту досрочного выбывания. Все пациенты принимали по крайней мере один ПЭП (диапазон — 1–3) на момент начала приема ESL. Средняя доза ESL составляла 1200 мг (диапазон — 800–1600 мг). 23 из 27 пациентов (89%) были классифицированы как ответившие на терапию, у 15 из этих 23 пациентов (65%) наблюдалось прекращение приступов. Около трети пациентов жаловалась на побочные эффекты, наиболее распространенными из которых были сонливость, головокружение и головная боль. Побочные эффекты возникали в основном в течение первых недель лечения, они были преходящими и обычно легкой или средней степени тяжести. 3 пациента были исключены из исследования из-за недостаточного контроля над приступами, 1 — из-за непереносимых побочных эффектов. Уровень выбывания из исследования для ESL был значительно ниже исторического порога выхода при использовании ПЭП базового уровня, без выявления каких-либо дополнительных проблем с безопасностью. Авторами был сделан вывод, что ESL в качестве дополнительной терапии хорошо переносится и может помочь достичь клинически значимого улучшения у пациентов с фокальной эпилепсией.

В ретроспективном многоцентровом исследовании ROME (Retrospective Observational Multicenter study on ESL) изучались эффективность и переносимость

ESL в качестве вспомогательной терапии у взрослых с рефрактерными парциальными припадками, а также его общее воздействие на качество жизни (G. Assenza, F. Assenza, M. Tombini, V. DiLazzaro, Campus Biomedico University of Rome, Clinical Neurology, Италия; O. Mecarelli, P. Pulitano, Department of Neurology and Psychiatry, Sapienza University, Policlinico Umberto I Hospital, г. Рим, Италия). Ретроспективно оценивали 50 пациентов (23, или 46%, — мужчины) в возрасте 48±14 лет с рефрактерными к лечению фокальными приступами, у которых в качестве вспомогательной терапии применялся ESL в течение ≥2 мес. Сравнивались частота приступов, сохранение терапии, побочные эффекты, сопутствующие ПЭП, баллы по шкалам сонливости Stanford Sleepiness Scale (SSS), Epworth Sleepiness Scale (ESS), опроснику качества жизни QOLIE-31 и опроснику депрессии Бека — Beck Depression Inventory (BDI) до и после 2 мес лечения. Перед приемом ESL у пациентов отмечались 10±21 приступ в месяц, они принимали 2,0±0,8 препарата вместе с ESL. Пациенты имели 17±13-летнюю историю эпилепсии и получали 3±1 препарат перед применением ESL. К концу периода наблюдения (96±28 дней приема ESL) уменьшение частоты приступов на ≥50% отмечалось у 60% пациентов, у 31% приступы не наблюдались. У 10% частота приступов уменьшилась менее чем на 50%, и у 29% не наблюдалось никаких изменений. У 15 пациентов развились побочные эффекты (наиболее частыми были: головокружение — у 6, гипонатриемия — у 4), из них 12 вследствие этого прекратили прием препарата, у 2 отмечалась симптоматическая гипонатриемия. Уровень сохранения терапии составил 74%. При приеме ESL уменьшилось количество дополнительно принимаемых препаратов (1,5±0,7; $\chi^2=9,52$), сонливость (SSS: 3,2±1,8 — в начале, 2,5±1,6 — после приема ESL, $p=0,031$; ESS: 6,2±3,5 — в начале, 4,0±3,5 — после приема ESL, $p=0,0000002$), улучшились показатели качества жизни по QOLIE-31 (49,4±17,8 — в начале, 62,6±16,0 — после приема ESL; $p=0,000002$) и настроение (BDI: 13,7±9,2 — в начале, 6,1±7,1 — после приема ESL; $p=0,000012$) с нормализацией показателей по шкале Бека у 90% пациентов с депрессией. Авторы сделали вывод, что ESL является эффективным и безопасным ПЭП для использования в качестве дополнительной терапии при рефрактерных парциальных приступах у взрослых, а также улучшает качество жизни и эмоциональное состояние пациентов.

В метаанализе, проведенном в Китае, сравнивалась эффективность ESL и бриварапетама (BRV) у взрослых при рефрактерных парциальных припадках (L. Zhang, X. Zou, Sichuan University, Department of Neurology, West China Hospital, г. Чэнду; S. Li, H. Li, Sichuan University, г. Чэнду). Были систематически изучены базы данных Medline, Embase и Cochrane Library, в том числе дополнительные исследования по ссылкам на все идентифицированные публикации в ClinicalTrials.gov. В работу были включены рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, опубликованные до 7 января 2016 г. Проводилось непрямое сравнение пропорций пациентов, у которых достигался 50% терапевтический ответ, а также уровней прекращения приступов, изучены побочные эффекты. В исследование были включены 1796 пациентов, принимавших ESL, и 1919 пациентов, принимавших BRV. Не было найдено статистически значимых различий эффективности ESL и BRV. Однако отношение рисков прекращения приступов для ESL в сравнении с BRV было <1. Непрямое сравнение побочных

эффектов показало статистически значимое учащение головокружения у пациентов, принимавших ESL.

Оценка нарушений когнитивных функций при лечении рефрактерной эпилепсии с помощью ESL была проведена в Испании (P.E. Bermudo, Acosta A Fundacion Instituto San Jose, г. Мадрид). Авторы указывают на то, что, несмотря на внедрение множества новых ПЭП за последние 20 лет, у 30% пациентов не достигается контроль над приступами или отмечаются существенные побочные эффекты. Известно также, что устойчивость к лечению при рефрактерной эпилепсии выше у пациентов с когнитивными расстройствами. Представлено ретроспективное исследование медицинских карт всех пациентов с нарушением когнитивных функций, получавших перорально ESL до февраля 2016 г. Эффективность определялась по частоте приступов в течение 1 мес до начала лечения и 1 мес после достижения максимальной дозировки препарата. 33 пациента (18 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 17 до 61 года (в среднем — 26,7±11,2) были вовлечены в исследование. У 12 больных отмечалась перинатальная аноксия, у 7 эпилепсия была связана со структурным поражением, у 6 причина не была установлена, 3 пациента имели синдром Ленгенкса-Гасто. Среднее количество применяемых ПЭП на 1 пациента составило 2,1±0,7, предшествующее количество ПЭП на 1 пациента — 7,3±2,1. Средний период наблюдения — 6,1±2,3 мес. У 10 (26%) пациентов отмечалась 50% редукция приступов, незначительное уменьшение отмечалось у 15 (39%). У 7 (18%) пациентов лечение было прекращено из-за неэффективности. Побочные эффекты наблюдались у 8 (21%) пациентов. Авторами сделан вывод об эффективности и безопасности применения ESL у больных со снижением когнитивных функций и необходимости дальнейших проспективных исследований с участием большого количества подобных пациентов.

Эффективность и безопасность применения ESL при переводе пациентов с фокальными приступами на монотерапию данным препаратом изучались в Италии (S. Cavalli, L. Mumoli, F. Abate, G. Borzi, A. Labate, A. Gambardella, University of Magna Graecia, Institute of Neurology, г. Катандзаро). Проспективно наблюдали 11 последовательных пациентов (6 женщин, возраст — от 21 до 64 лет, в среднем — 29,8 года), переведенных на монотерапию ESL после 6 мес с момента прекращения приступов на фоне вспомогательной терапии ESL и отмены сопутствующего ПЭП. Распространенность приступов, комплаенс терапии и токсичность препаратов оценивались каждые 3 мес вплоть до 1 года. Исходами исследования были процент отбора ESL как единственного ПЭП и прекращение приступов на фоне приема ESL как минимум в течение 6 мес после отмены другого ПЭП. Среди 11 включенных в исследование пациентов через год после отмены базовой терапии у 10 ESL остался единственным применяемым ПЭП, у 8 отмечалось отсутствие приступов в течение всего периода наблюдения. У 4 пациентов наблюдались побочные эффекты, наиболее частыми из которых были сонливость, головокружение, головная боль. Ни у одного из них, тем не менее, применение ESL не было прекращено. Авторы сделали вывод об эффективности и безопасности применения ESL в качестве монотерапии у пациентов с фокальными приступами, у которых наблюдалось прекращение приступов при применении ESL в качестве адьювантной терапии.

Безопасность и переносимость ESL в качестве монотерапии у пациентов с впервые диагностированными парциальными приступами оценивались в недавнем крупном международном исследовании (E. Trinka, Paracelsus Medical University, Department of Neurology, г. Зальцбург, Австрия; P. Kowacs, Universidade Federal do Paraná, Hospital das Clinicas, г. Кутириба, Бразилия; E. Ben-Menachem, University of Gothenburg, Institute for Clinical Neuroscience and Physiology Sahlgrenska Academy, г. Гетеборг, Швеция; C. Elger, University of Bonn, Department of Epileptology, г. Бонн, Германия; J. Moreira, F. Ikeda, A. Pereira, J.-F. Rocha,

P. Soares-da-Silva, Bial-Portela&C^a S.A., R&D, г. Коронадо, Португалия; R. Pinto, University of Porto, Faculty of Medicine, г. Порту, Португалия). Это было рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование III фазы по сравнению безопасности однократного приема ESL с двукратным приемом CBZ с контролируемым высвобождением (CBZ-CR) у взрослых с впервые диагностированными парциальными приступами. Пациенты ≥18 лет были рандомизированы (1:1) в группы приема ESL или CBZ-CR по трехшаговому дизайну уровня дозирования. Каждый уровень дозирования поддерживался в течение 26-недельного оценочного периода и повышался до следующего уровня дозирования в случае возникновения приступа в течение этого периода. Режим дозирования А для ESL составлял 800 мг/сут, для CBZ-CR – 400 мг/сут. Режим дозирования В для ESL составлял 1200 мг/сут, для CBZ-CR – 800 мг/сут. Режим дозирования С для ESL составлял 1600 мг/сут, для CBZ-CR – 1200 мг/сут. Пациенты, у которых приступы прекращались, миновали следующий период (фазу). Оценка безопасности включала наблюдения побочных эффектов лечения, лабораторные тесты, осмотр и неврологическое обследование, электрокардиографию, шкалу риска суицида Колумбийского университета (C-SSRS) и рейтинговую шкалу настроения Бонд-Ладера (BL-VAS). Из 815 рандомизированных пациентов 813 были включены в анализ безопасности (в группе ESL – 401; в группе CBZ-CR – 412). Побочные эффекты лечения наблюдались в группе ESL в 75,3% случаев и в группе CBZ-CR – в 77,7% случаев, при этом большинство проявлений имело умеренную интенсивность. С возможным эффектом лечения было связано меньшее количество случаев в группе ESL (41,1%), чем в группе CBZ-CR (49,5%). Наиболее частыми симптомами были (группа ESL и CBZ-CR соответственно): головная боль (6,5 и 5,6%), головокружение (7,2 и 6,8%), тошнота (4,5 и 6,8%), слабость (4,7 и 4,4%), сонливость (5,2 и 7,0%) и повышение уровня гамма-глютамилтрансферазы (2,7 и 12,4%). Меньшая часть пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов в группе ESL (13,5%) в сравнении с группой CBZ-CR (18,0%). 4 пациента умерли, однако не вследствие лечения (кроме суицида в группе CBZ-CR, возможно, вызванного лечением). Авторами сделан вывод о том, что монотерапия ESL является безопасной в исследованной популяции. Никаких новых или неожиданных находок не обнаружено в сравнении со вспомогательной терапией ESL.

Изучение пациентов, переходящих с OXC на ESL, было проведено в Финляндии (J. Makinen, S. Rainesalo, J. Peltola. University of Tampere). Исследование способствовали клинические и экспериментальные данные о сходной эффективности препаратов, но меньшем числе побочных действий ESL (J. Peltola. Epilepsy Behav. 2015; 50: 46-49). Авторы приводят результаты оценки перевода пациентов с OXC на ESL в условиях клиники, оценивая переносимость и эффективность. 23 пациента с фокальной эпилепсией были переведены с OXC на ESL из-за побочных эффектов OXC. После 3 мес наблюдения пациенты были классифицированы как ответившие на терапию (значительное уменьшение побочных эффектов и улучшение качества жизни) и не ответившие. 15 (65%) пациентов ответили на терапию и 8 (35%) – не ответили. Практически все побочные эффекты, проявляющиеся в утреннее время, исчезли после перевода. Ни у одного пациента не увеличилась частота приступов, на 50% сократилась частота приступов у 1 пациента и у 2 уменьшилась длительность приступов без изменений их частоты. Распространенность связанных с приемом ESL побочных эффектов составила 39% через 1 мес и 13% через 3 мес наблюдения, однако все пациенты продолжили прием ESL. Несмотря на ретроспективный характер этого неконтролируемого исследования и ограниченное количество пациентов, авторы делают вывод о том, что пациенты, получающие OXC и имеющие непереносимые побочные эффекты, могут быть переведены на ESL при сохранности контроля над приступами, улучшении переносимости и качества жизни, особенно когда побочные эффекты наиболее выражены после утренней дозы.

На конгрессе был представлен дизайн проекта Европейского объединенного анализа данных «реального мира» по оценке эффективности ESL в качестве адьювантной терапии при парциальной эпилепсии

в клинической практике (R. McMurray, C. Karisson, R. Sousa, V. Villanueva, Eisai Europe Ltd., г. Хат菲尔д, Соединенное Королевство; A.B. Eisa, г. Стокгольм, Швеция, Bial-Portela&C^a S.A., г. Коронадо, Португалия, Hospital Universitario y Politecnico La Fe, г. Валенсия, Испания). ESL одобрен в Европе для применения в качестве адьювантной терапии у взрослых с парциальными судорогами с или без вторичной генерализации и в США для лечения парциальных судорог в режиме монотерапии или адьювантной терапии. Эффективность и безопасность/переносимость ESL были установлены в комплексной программе клинических испытаний. В повседневной клинической практике пациенты более разнообразны по клиническим характеристикам (например, возраст, сопутствующие заболевания, сопутствующее лечение), чем те, что были избраны для проведения клинических испытаний. Таким образом, данные «реального мира» необходимы, чтобы дополнить доказательства, полученные в ходе клинических исследований. Авторы представили методологию для Европейского объединенного анализа, предназначенного для всесторонней оценки эффективности ESL в рутинной клинической практике. Исследование будет включать в себя объединенный анализ баз данных «реального мира» со всей Европы, которые накопили информацию о взрослых пациентах с парциальными приступами, получавшими

ESL в первую очередь в качестве адьювантной терапии. Будут проанализированы данные на уровне пациента. Эффективность будет оцениваться как частота отверт (≥50% снижения частоты приступов) и уровень свободы от приступов. Переносимость будет оцениваться путем оценки побочных эффектов. Кроме того, будут рассмотрены информация о воздействии лечения на качество жизни и глобальное улучшение, дозирование ESL и продолжительность лечения. Также предлагается проводить анализы в подгруппах, таких как пациенты пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями (например, с депрессией, сердечно-сосудистыми заболеваниями), и изучать предпочтительные комбинации ПЭП, применяемых с ESL. Полный набор данных будет включать в себя информацию о более 1500 пациентах со всей Европы, в том числе из Испании, Франции, Германии, Великобритании, Ирландии, Чехии и стран Северной Европы. Этот большой совокупный анализ данных на уровне пациента позволит получить ценную информацию об эффективности ESL в рутинной клинической практике, дополняя тем самым доказательства, полученные в ходе клинических исследований. Будет представлена информация о дозировках, сочетаниях и реакциях в конкретных группах населения.

Продолжение в следующем номере. 3



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА 2017

Х НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

У КОНГРЕСІ ПРИЙМУТЬ УЧАСТЬ МІЖНАРОДНІ ЕКСПЕРТИ
НА УЧАСНИКІВ ЧЕКАЮТЬ СЮРПРИЗИ ДО ЮВІЛЕЮ

30-31 БЕРЕЗНЯ 2017 • ПРЕЗИДЕНТ ГОТЕЛЬ
м. Київ, вул. Госпітальна, 12



25.05 2017	Чернівці
13.09 2017	Дніпро
5.10 2017	Одеса
20.10 2017	Львів
9.11 2017	Харків

**Дивіться пряму інтернет-трансляцію обраних лекцій
на головній сторінці порталу www.chil.com.ua**

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м. Київ, вул. С. Петлюри, 13/135, офіс 23 (2 поверх)
Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: office@newvivo.com.ua

Терапевтическое применение комбинации цитиколина и пирацетама

Фиксированная комбинация цитиколина и пирацетама в таблетках присутствует на рынках многих стран. Цитиколин улучшает память и другие когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и сосудистой деменцией, а также у лиц с возраст-зависимым дефицитом памяти. Пирацетам поддерживает когнитивные функции, замедляет старение мозга, усиливает мозговой кровоток и увеличивает поступление кислорода к нейронам. Перечисленные эффекты находят применение при лечении болезни Альцгеймера, для стимулирования восстановительных процессов у больных, перенесших инсульт, а также при других состояниях, сопровождающихся повреждением и ишемией нервной ткани. Пирацетам и цитиколин осуществляют поддержку когнитивных функций, не оказывая стимулирующего влияния на периферическую нервную систему. Существуют данные о синергичном взаимодействии этих молекул. Так, пирацетам сглаживает фазу депрессии, которая следует за фазой активации при использовании цитиколина. Цитиколин смягчает побочный эффект в виде головной боли, иногда возникающий при приеме пирацетама. В данном обзоре приводится обоснование комбинированной терапии цитиколином и пирацетамом с точки зрения их физиологических эффектов и фармакологических свойств.

Введение

Цитиколин был открыт в 1955 году Кеннеди и коллегами и впервые синтезирован в 1956 году. На протяжении десятилетий препарат интенсивно изучался в Европе, Японии и США и в настоящее время зарегистрирован во многих странах как лекарственное средство для терапии неврологических заболеваний, а в США – как пищевая добавка, хотя и неходит в официальные фармакопеи. Цитиколин – естественный метаболит холина – витамин B₄, который обнаруживается во всех клетках организма. В исследованиях доказано положительное влияние цитиколина на здоровье мозга. Он поддерживает функции центральной нервной системы (ЦНС) и даже противостоит некоторым повреждающим воздействиям, накапливающимся в течение жизни в стареющем мозге. Цитиколин является прекурсором для синтеза компонентов клеточных мембран и таким образом играет жизненно важную роль в их обновлении и защите от повреждений. Кроме того, цитиколин поддерживает процессы образования энергии в нейронах, участвует в синтезе нейромедиаторов (в частности, ацетилхолина) и проведении нервных импульсов – всего, что необходимо для реализации различных функций мозга: памяти, мышления, принятия решений, двигательных актов и др. (R. Jamou et al., 2009).

Пирацетам был разработан в 1967 году и стал первым представителем нового класса лекарственных средств – ноотропов. В клинических исследованиях изучен при лечении пациентов с эпилепсией, деменцией, черепно-мозговыми травмами (ЧМТ) и другими неврологическими проблемами. Включен в официальные фармакопеи Великобритании и Европы.

Структура и свойства молекул

Цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) по химической структуре является нуклеотидом, скомпонованным из рибозы, пирофосфата, цитозина и холина (рис. 1). Молекула организована в две составные части: цитидин и холин, соединенные дифосфатным мостиком. Это водорастворимое вещество с биодоступностью 90%. После

перорального приема подвергается гидролизу в тонкой кишке и всасывается как холин и цитидин. После абсорбции холин и цитидин рефосфорилируются, и цитиколин заново синтезируется из цитидинтрифосфата (ЦТФ) и холина монофосфата при помощи фермента ЦТФ-фосфохолинцитидилтрансферазы (R.J. Wurtman, 1992; K.J. D'Orlando, B.W. Sandage Jr., 1995; A.M. Rao et al., 1999).

Пирацетам – водорастворимая молекула, содержащая пирролидоновое кольцо, производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая является основным тормозным медиатором в ЦНС. Химическое название – 2-оксо-1-пирролидин-ацетамид, брутто-формула C₆H₁₀N₂O₂ (рис. 2).

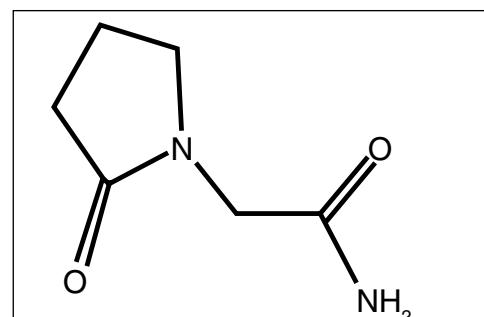


Рис. 2. Химическая структура пирацетама

Пирацетам не проявляет аффинности к большинству важных рецепторов – адренергических α₁ и α₂, а также β, серотониновых, дофаминовых, аденоzinовых, мю-опиатных, ГАМК-эргических, хотя сообщалось о его свойствах модулятора некоторых центральных нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин и глутамат (R.J. Wurtman, 1986). Рацетамы, к группе которых относится пирацетам, являются положительными аллостерическими модуляторами АМРА-рецепторов в ЦНС. АМРА-рецептор (рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) – ионотропный рецептор глутамата, который передает быстрые возбуждающие сигналы в синапсах нервной системы. Присоединение положительных модуляторов АМРА-рецептора, таких как пирацетам, к лиганд-связывающему домену ионного канала приводит к повышению энергии перехода рецептора в ненапряженное состояние после связывания с агонистом. Таким образом, модуляторы предотвращают десенситизацию рецептора. Интересно, что другие «усилители» когнитивных функций, которые находятся в разработке, также являются положительными аллостерическими модуляторами АМРА-рецептора. Кроме того, рацетамы активируют глутаматные рецепторы, расположенные совместно

с холинергическими рецепторами, что усиливает передачу в последних. В результате рацетамы повышают емкость памяти так, как это делают ингибиторы ацетилхолинэстеразы (W.E. Muller et al., 1999). Этот механизм также объясняет, почему ноотропный потенциал рацетамов максимально раскрывается при приеме одновременно с предшественниками холина или ацетилхолина, такими как цитиколин (M. Grau et al., 1987).

Биохимия

Подобно витаминам группы В холин является триметилированным азотистым основанием и участвует в трех важных метаболических путях: 1) синтез фосфолипидов; 2) синтез ацетилхолина; 3) окисление до бетамина, который служит донором метильных групп. Образование цитиколина из холина является лимитированным по скорости этапом в синтезе фосфатидилхолина – ключевого компонента клеточных мембран (R.J. Wurtman et al., 1992). Цитидин – основной компонент РНК, подвергается цитоплазматической конверсии в ЦТФ. В метаболическом пути цитиколина холин фосфорилируется под действием фермента холинкиназы с образованием фосфорилхолина, который, в свою очередь, соединяется с ЦТФ, образуя цитиколин (K.J. D'Orlando, B.W. Sandage Jr., 1995). Затем цитиколин объединяется с диацилглицеролом, образуя фосфатидилхолин. Экзогенный цитиколин, гидролизованный в кишечнике и усвоенный в виде холина и цитидина, включается в различные биосинтетические реакции, использующие цитиколин в качестве промежуточного звена. Таким образом, цитиколин, принятый в форме препарата, поддерживает резервы эндогенного холина и ингибирует распад мембранных фосфолипидов (A.M. Rao, J.F. Hatcher, R.J. Dempsey, 1999).

Рацетамы действуют скорее как усилители уже существующей нейрональной активности (что сопровождается также повышением утилизации глюкозы), чем проявляют собственные нейротрансмиттерные эффекты. Это соотносится с их очень низкой токсичностью и отсутствием серьезных побочных эффектов (K. Winnicka et al., 2005). Пирацетам взаимодействует со специфическими и участками ионных каналов (например, АМРА) на мембранах всех возбудимых клеток, вызывая потенциацию их электрической активности. Увеличивается поступление в клетку кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы не L-типа, ограничивается вход ионов калия, возможно, пирацетам также взаимодействует с молекулами ионных транспортеров.

Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования с участием здоровых взрослых добровольцев показали, что перорально принятая доза цитиколина быстро всасывается, менее 1% выводится с калом. Концентрация в плазме крови носит двухфазный характер: наблюдаются два пика – через 1 и 24 ч после приема дозы. Цитиколин метаболизируется в кишечной стенке и в печени. При гидролизе препарата в стенке тонкой кишки образуются холин и цитидин. После абсорбции эти молекулы разносятся кровью по всем тканям организма и включаются в различные биосинтетические реакции, а также проникают через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, где синтезируются в цитиколин (R.J. Wurtman, 1986). Цитиколин выводится преимущественно через легкие и почки, в две фазы, соответствующих двухфазной кривой концентрации в плазме крови. За первым пиком концентрации следует резкое снижение, которое затем замедляется в последующие 4–10 ч. После второго, 24-часового пика резкое падение концентрации подобным образом переходит в замедленную фазу выведения. Периоды полуыведения равны 56 ч через легкие и 71 ч – с мочой (K.J. D'Orlando, B.W. Sandage Jr., 1995).

Пирацетам быстро и почти полностью всасывается после перорального приема. Пиковая концентрация в плазме достигается через 1,5 ч; период полувыведения равен 5 ч (B. Jordaan et al., 1996). Пирацетам легко проникает через гематоэнцефалический барьер, не метаболизируется с образованием каких-либо производных молекул, а выводится в неизмененном виде. Для него характерны возраст-зависимые особенности фармакокинетики. У лиц молодого возраста C_{max} пирацетама после перорального приема в дозе 1600 мг натощак составляет 27,6±1,3 мкг/мл в течение T_{max} 0,90±0,15 ч. У пожилых лиц, по данным одного и того же исследования, эти показатели составили 32,2±3,6 мкг/мл и 0,86±0,14 ч соответственно. Площадь под 24-часовой кривой концентрации в плазме крови (AUC) равна 145 и 188 мкг·мин/мл у молодых и пожилых пациентов соответственно. Увеличение AUC с возрастом происходит в результате замедленного почечного клиренса. Почти весь пирацетам, принятый перорально, выводится из организма посредством клубочковой фильтрации в почках (M.M. Paula-Barbosa et al., 1991).

Механизмы действия

Цитиколин оказывает активирующее влияние на ЦНС посредством следующих механизмов:

А. Активация синтеза фосфолипидов: доказательства того, что цитиколин является предшественником фосфатидилхолина, получены в исследованиях на животных (E. De la Morena, 1991).

Б. Восстановление нейрональных мембран. Цитиколин изучался в качестве терапии для пациентов с инсультом, и, по результатам исследований, было выделено три основных эффекта: 1) reparación мембран посредством усиленного синтеза фосфатидилхолина; 2) восстановление поврежденных холинергических нейронов через потенциацию продукции ацетилхолина; 3) противодействие накоплению свободных жирных кислот в месте повреждения нервной ткани (A. Nitta et al., 1994).

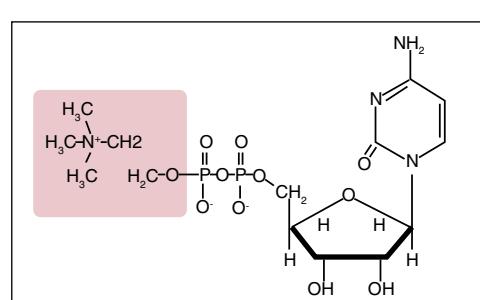


Рис. 1. Химическая структура цитиколина

В. Ограничение депонирования бетаамилоида – нейротоксичного белка, играющего центральную роль в патофизиологии болезни Альцгеймера (I. Lopez et al., 1986; A. Nitta et al., 1997).

Г. Влияние на нейротрансмиттеры. Доказано, что цитиколин стимулирует высвобождение норадреналина в коре головного мозга и гипоталамусе, допамина – в полосатом теле (стриатуме), серотонина и ацетилхолина – в коре, стриатуме и гипоталамусе.

Пирацетам осуществляет поддержку когнитивных функций, не являясь седативным средством или стимулятором. Считается, что этот эффект связан с положительной аллостерической модуляцией AMPA-рецепторов и, возможно, с влиянием на ионный транспорт. При этом пирацетам не проявляет агонистических или ингибирующих свойств в отношении других рецепторов, задействованных в регуляции синаптической передачи в ЦНС, и этим объясняются его низкая токсичность и высокая безопасность. Также сообщалось об усилении кровотока и повышении потребления кислорода разными отделами мозга, но это является скорее результатом увеличения функциональной активности соответствующих нейронных сетей, чем первичным эффектом пирацетама. Кроме того, пирацетам улучшает функционирование холинергических систем мозга посредством модуляции ацетилхолиновых рецепторов, задействованных в процессах памяти. Пирацетам также может влиять на N-метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы глутамата, которые участвуют в процессах обучения и памяти. Влияние на нейротрансмиссию пирацетам может осуществляться посредством модуляции ионных каналов (натриевых, калиевых). Пирацетам стимулирует синтез

цитохрома b5, который является частью механизма транспорта электронов в митохондриях, а также повышает проницаемость мембран митохондрий для некоторых промежуточных продуктов цикла Кребса. Наконец, пирацетам облегчает коммуникацию между полушариями мозга и усиливает активность мозолистого тела.

Применение комбинации цитиколина и пирацетама в лечении неврологических заболеваний

Пользу от комбинации цитиколина и пирацетама могут получить в первую очередь пациенты с когнитивными нарушениями разного происхождения, в том числе с возраст-зависимым ухудшением памяти в результате нормального старения мозга. К неврологическим показаниям относятся болезни Паркинсона и Альцгеймера, инсульт и закрытая ЧМТ.

Оба компонента легко проникают в цереброспинальную жидкость и нервную ткань через гематоэнцефалический барьер. Цитиколин и пирацетам представляют собой научно обоснованные «нутриенты» для нормальной работы мозга, обеспечения межнейронных коммуникаций, необходимых для процессов памяти, обучения, контроля поведения и двигательных функций. Мозг состоит из 100 миллиардов взаимосвязанных нейронов, обменивающихся миллиардами импульсов ежесекундно. Поэтому не удивительно, что мозг является самым зависимым от поступления нутриентов органом. Потеря памяти не является неизбежной. Многие верят в то, что ухудшение памяти – это результат нормального старения. Однако широко известны примеры людей, которые в преклонном возрасте остаются когнитивно сохранными и не уступают молодым

по четкости мышления и успешности выполнения различных задачий. Существуют убедительные и воспроизведимые доказательства того, что люди, уделяющие внимание здоровому питанию и ведущие активный образ жизни, не дающий мозгу «простаивать», обычно остаются в хорошей физической и ментальной форме до глубокой старости. Прием нутриентов, специфически усиливающих и поддерживающих когнитивные процессы, дополнительно повышает шансы на активную старость без дефицита памяти и других функций.

Цитиколин является натуральным компонентом для синтеза фосфатидилхолина – основного составляющего массы серого вещества мозга. Это нетоксичная молекула, естественный метаболит человеческого организма. Его нутритивное значение для мозга заключается в стимуляции синтеза важнейшего нейромедиатора ацетилхолина и поддержке пула фосфолипидов нейрональных мембран. При лечении инсульта, последствий нейротравмы, сосудистой деменции, болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера цитиколин предотвращает потерю памяти, расстройства поведения, дефицит концентрации, бдительности, способности к обучению, облегчает симптомы головной боли, головокружения и тиннитуса (звона в ушах). Согласно данным ряда исследований доза 500 мг в сутки является оптимальной, но возможно и повышение до 2000 мг в сутки.

Пирацетам применяется при лечении дегенеративной неврологической патологии (болезни Альцгеймера, сенильной деменции), вазоспастических нарушений, инсульта и последствий ишемии в виде неврологического дефицита (в том числе диспраксии, дисграфии),

аддикций, депрессии и тревоги, а также при закрытой ЧМТ. Обычно назначается в дозах от 4,8 до 9,6 г, разделенных на три приема в течение суток с интервалами 8 ч.

Заключение

Коррекция нарушений памяти и других когнитивных функций является важнейшей составляющей комплексного лечения неврологических заболеваний, ассоциированных со старением мозга, острыми и хроническими сосудистыми нарушениями, поскольку именно эти функции определяют человека как личность и необходимы для вовлечения в дальнейшие процессы реабилитации и социализации. Разные препараты изучались в качестве средств профилактики и терапии когнитивных нарушений. Однако наиболее перспективным представляется применение безопасных естественных метаболитов мозга, таких как цитиколин (прекурсор фосфолипидов) и пирацетам (циклическое производное ГАМК). Комбинация на основе цитиколина и пирацетама является обоснованной с точки зрения фармакологических свойств, биохимической роли и физиологической совместимости ее компонентов. Синергичные эффекты комбинации находят применение при лечении сосудистой и нейродегенеративной патологии – постинсультного неврологического дефицита, сосудистой деменции, болезней Альцгеймера и Паркинсона и при других состояниях, сопровождающихся повреждением и ишемией нервной ткани.

Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2012; 2 (12): 15-20.

Сокращенный перевод с англ.
Дмитрия Молчанова

3y

Луцетам® ПІРАЦЕТАМ

- ✚ ПОРУШЕННЯ ПАМ'ЯТІ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ У ПОХИЛОМУ ВІЦІ**
- ✚ ВІДНОВЛЮВАЛЬНИЙ ПЕРІОД ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ ТА ТІА**
- ✚ ЗНИЖЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ УВАГИ ПРИ АСТЕНІЧНИХ СТАНАХ**



Протипоказання.

Підвищена чутливість до пірацетаму, тяжка ниркова недостатність, геморагічний інсульт, Хорея Хантінгтона.

Побічні реакції.

Знервованість, роздратованість, тривога, збудження, агресивність, підвищена моторна активність, порушення сну. Відпускається за рецептром лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Р.П. № UA/8165/01/01, № UA/8165/01/02, № UA/8165/01/03, UA/8165/02/01. Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС/ EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary.

Представництво «ЕГІС ФАРМАСЮТИКАЛС ПЛС» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



КАК ГАРМОНИЧНО СОЕДИНИТЬ НОЧЬ И ДЕНЬ?



Селофен

Залеплон

ЕДИНСТВЕННЫЙ, КОТОРЫЙ МОЖЕТ
ПРИМЕНЯТЬСЯ: ВЕЧЕРОМ, СРЕДИ НОЧИ —
ЗА 4 ЧАСА ДО ПРОБУЖДЕНИЯ^{1,2,3,4}



СНОТВОРНОЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ:

- С МАКСИМАЛЬНО БЫСТРЫМ НАСТУПЛЕНИЕМ СНОТВОРНОГО ЭФФЕКТА⁵
- С ВЫСОКИМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ⁵
- ОТСУСТВИЕМ ВЛИЯНИЯ НА СТРУКТУРУ СНА⁵

1. J Clin Psychiatry 1999;60:536–544. 2. Br J Clin Pharmacol 2002;53:196–202. 3. Br J Clin Pharmacol 1999;48:367–374. 4. J Clin Psychopharmacol 2002;22:576–583. 5. Ebbens M.M., Verster J.C. Clinical evaluation of zaleplon in the treatment of insomnia // Nat. Sci. Sleep.–2010.–v.2.–P. 115–126.

Дозирование: 10 мг (1 капсула) перед сном вечером или ночью, но не менее чем за 4 часа до пробуждения. Краткая информация о препарате Селофен. **Состав:** 1 капсула содержит 10 мг залеплона. **Форма выпуска:** капсулы по 10 мг №10, №20. **Показания:** недлительное лечение бессонницы, проявляющейся проблемами засыпания у пациентов с нарушениями сна. **Применение:** Селофен назначают взрослым. **Рекомендуемая суточная доза** — 10 мг. Селофен следует применять непосредственно перед тем, как ложиться спать, минимум за 4 часа до пробуждения. Нельзя принимать вторую дозу препарата в ту же ночь. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, период беременности и кормления грудью, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая дыхательная недостаточность, синдром ночного апноэ, миастения, возраст до 18 лет. **Побочные реакции:** амнезия, парестезия, сонливость, атаксия и др. **Номер регистрационного свидетельства:** UA/5258/01/01. Детальную информацию читайте в полной инструкции для применения препарата Селофен.

Производитель: ТОВ «АДАМЕД», Польща. Пабянницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща. **Представництво в Україні:** 01015, м. Київ, вул. Редутна, 10. Тел./факс: (044) 280-57-16, 280-57-84. Інформація предназначена для професіональної діяльності спеціалістів здравоохранення.



ВЫПИСЫВАЕТСЯ НА ОБЫЧНОМ РЕЦЕПТУРНОМ БЛАНКЕ (Ф-1)

Оцінювання ефективності залеплону в двох дозах у викликанні післяобіднього сну в умовах сильних шумових перешкод і його впливу на психомоторні та вестибулярні функції

Під час воєнних операцій часто виникає потреба змінювати графіки роботи й робочі місця. Наприклад, під час війни у Перській затоці багато військових одиниць здійснили швидке трансмеридіанне розгортання й розпочали операції вже через 24 год після прибуття. Деякі військові з цих частин страждали від циркаційного десинхронозу, що негативно позначилося на їхній продуктивності.

Щоб зменшити негативні наслідки, Військово-повітряні сили США схвалили обмежене використання пілотами снодійного короткої дії для полегшення розладів сну та стимулятора для посилення пильності.

Залеплон — піразоломірідинова сполука, яка селективно зв'язується з комплексом рецептора γ -аміномасляної кислоти типу A. Препарат швидко всмоктується з досяганням пікової концентрації в плазмі приблизно за 1 год і так само швидко виводиться з періодом напівжиття в плазмі близько 1 год. Залеплон призначають перорально, зазвичай у дозі 10 мг, хоча в деяких дослідженнях повідомляли про залежність ефектів препарату від дози. Whitemore і співавт. встановили, що порівняно з плацебо залеплон у дозі 10 мг може підвищувати тривалість повільнохвильового сну й загальну тривалість сну в звичайних умовах. Stone і співавт. вивчали ефективність залеплону у викликанні сну в здорових добровольців із безсонням, індукованим шумом. Результати показали, що залеплон у дозах 10 і 20 мг знижував затримку до стійкого сну, а в дозі 20 мг також знижував тривалість етапу N1 (перехід від неспання до глибокого сну) та NREM-сну (сну без швидких рухів очей) порівняно з плацебо. Simons і співавт. оцінювали здатність темазепаму в дозі 20 мг і залеплону в дозі 10 мг покращувати 4,5-годинний сон у другій половині дня й встановили, що залеплон у дозі 10 мг не має значних переваг над плацебо.

Отже, метою цього дослідження було вивчити ефективність залеплону в двох дозах (10 і 20 мг) у покращенні 4-годинного післяобіднього сну в умовах сильних шумових перешкод, оцінити вплив залеплону на психомоторні й вестибулярні функції та визначити оптимальний режим дозування препарату для військового персоналу.

Методи

Пацієнти. У дослідженні взяли участь 22 здорові чоловіки (середній вік — 22 роки; від 19 до 33 років). Добровольці не мали порушень сну в анамнезі, не курили й не приймали будь-яких лікарських препаратів за 3 міс до включення. Дослідження

було схвалено військовим комітетом з медичної етики, всі пацієнти після докладного пояснення протоколу надали інформовану згоду й отримали грошову винагороду за участь.

Методи оцінки. Для об'єктивного оцінювання якості сну використовували полісомнограф P&G 9600. Автоматично розраховували такі параметри процесу й структури сну: затримку сну (sleep latency, SL), ефективність сну (sleep efficiency, SE), процентну тривалість етапів N1, N2, N3, NREM і REM-сну. Якість сну після пробудження оцінювали за допомогою суб'єктивної шкали якості сну (SQS) і суб'єктивної шкали глибини сну (SDS). Оцінки за цими шкалами характеризують якість сну від 1 (дуже низька) до 7 балів (дуже висока). Стенфордську шкалу сонливості (SSS) використовували для оцінювання суб'єктивної сонливості після пробудження. Оцінка за шкалою SSS також може становити від 1 до 7 балів.

Тести для оцінювання психомоторної функції включали подвійний тест пильності та відстежування, визначення часу реакції на вибір (CRT) і частоти злиття критичного мерехтіння (CFF). Подвійний тест пильності та відстежування проводили на комп'ютері з визначенням швидкості правильного додавання чотирьох чисел, швидкості правильного контролювання симульованого стану польоту на літаку й поєднанням цих задач. Тест CRT здійснювали з метою оцінювання часу реакції розпізнавання червоного, зеленого чи жовтого кольорів, що показувалися випадково. Індивідуальну частоту CFF визначали з використанням середнього значення двох висхідних і двох низхідних презентацій.

Вестибулярну функцію оцінювали за допомогою відповідного комп'ютеризованого апарату. Протоколи оцінювання вестибулярної функції включали визначення оптоекінетичного ністагму (OKN), вестибулярного очного рефлексу (VOR), візуально-вестибулярного очного рефлексу (VVOR) і пригнічення

фіксації вестибулярного очного рефлексу (VOR-Fix). Під час тестів VOR і VOR-Fix ністагм викликали шляхом синусоїdalної кутової ротації в горизонтальній площині з частотою 0,05 Гц і піковою швидкістю 60°/с. Під час тесту VVOR ністагм викликали шляхом синусоїdalної кутової ротації в горизонтальній площині з частотою 0,05 Гц і піковою швидкістю 60°/с у поєднанні зі смугами на стіні. У тесті OKN ністагм індукували візуальними стимулами повного синусоїdalного обертання з частотою 0,05 Гц і піковою швидкістю 60°/с. Ністагм у відповідь на стимуляцію розраховували на комп'ютері для трьох циклів.

Дизайн і лікування. Для оцінювання здатності снодійного ефекту та впливу на психомоторну функцію рандомізовано з використанням подвійного сліпого дизайну призначали одноразову дозу залеплону (10 чи 20 мг) або плацебо. Призначення розділяв 7-денний період «вимівання». З метою збереження подвійного сліпого дизайну всі препарати мали ідентичний вигляд.

Процедура. Добровольці пройшли медичний огляд і отримали інструкцію утримуватися від використання снодійних або психоактивних препаратів (транквілізаторів) протягом 1 тиж до початку дослідження, а також від алкоголю, кофеїновмісних напоїв і безрецептурних препаратів упродовж 12 год кожного етапу дослідження. Крім того, під час дослідження пацієнти мали додержуватися регулярного циклу спання й неспання та утримуватися від інтенсивних занять спортом. На тлі симульованого шумного середовища (150 Гц, приблизно 90 дБ) вісім добровольців приймали 10 або 20 мг залеплону чи плацебо о 14:00. Полісомнографію виконували протягом 4 год після прийому препарату. Після пробудження проводили суб'єктивну оцінку якості сну й сонливості.

Психомоторну функцію оцінили у восьми добровольців. У дні обстеження кожен пацієнт проходив вихідне тестування психомоторної функції об 11:00; подальше тестування здійснювали о 14:00, 15:00, 16:00, 17:00, 19:00 і 20:00, загалом 6 разів після прийому залеплону в дозі 10 чи 20 мг або плацебо о 13:00. Іще шість пацієнтів узяли участь в оцінюванні вестибулярної функції з використанням таких самих дизайну й процедури дослідження.

Аналіз даних. Дані щодо сну оцінили за допомогою одно-бічного дисперсійного аналізу з використанням програмного пакету SPSS 13.0. Експериментальні дані стосовно психомоторної вестибулярної функції оцінювали шляхом аналізу повторних вимірювань із двома факторами (препарат і час). Різницю вважали статистично значимою за $p<0,05$.

Результати

Процес і структура сну. Результати наведено в таблиці 1. Між трьома групами спостерігали значні відмінності у показниках SL, SE і REM% ($F_{(2,21)}=24,05$; 29,94 і 22,54 відповідно; $p<0,01$). Порівняно з групою плацебо SL у групі залеплону в дозі 10 мг значно зменшувалася ($p<0,05$). У групі залеплону в дозі 20 мг SL також достовірно зменшувалася, а SE і REM% — значно збільшувалися ($p<0,01$) порівняно з групами плацебо й залеплону в дозі 10 мг. Крім того, у групі залеплону в дозі 20 мг частка повільнохвильового сну у фазі N3 значно зменшувалася ($p<0,01$) порівняно з групою залеплону в дозі 10 мг.

Суб'єктивна оцінка якості сну й сонливості після пробудження. Як показано в таблиці 2, були отримані значні відмінності в оцінках SQS і SDS між трьома групами ($F_{(2,21)}=13,043$ і 13,233 відповідно; $p<0,01$). Порівняно з групою плацебо ці показники в групах залеплону в дозах 10 і 20 мг значно покращувалися ($p<0,01$ для SQS і $p<0,05$ для SDS).

Психомоторна функція. Три групи не відрізнялися між собою за швидкістю й точністю виконання подвійного тесту ($F_{(2,21)}=0,047$ і 0,372; $p>0,05$, табл. 3). Порівняно з плацебо швидкість реакції на червоне, зелене й жовте світло ($F_{(2,21)}=0,113$; 0,813 і 0,675; $p>0,05$) дещо знижувалася після прийому залеплону в дозі 10 або 20 мг, проте статистично значима різниця між трьома групами була відсутня. Порівняно з плацебо частота CFF дещо знижувалася після прийому залеплону в дозі 10 або 20 мг, хоча також без статистично значимої різниці ($F_{(2,21)}=0,327$; $p>0,05$).

Вестибулярна функція. Порівняно з групою плацебо у двох групах залеплону OKN був значно меншим ($F_{(2,15)}=10,81$; $p<0,05$, рис.) і відновлювався до норми через 3 год після прийому препарату; аналогічна тенденція спостерігалася для VOR ($F_{(2,15)}=39,64$; $p<0,05$), тоді як VVOR і VOR-Fix у групах залеплону в дозах 10 і 20 мг в усіх часових точках не змінювалися порівняно з плацебо. Щоразу, коли пацієнти

Таблиця 1. Вплив залеплону в двох дозах на процес і структуру сну ($x\pm s$; $n=8$)

Показник	Плацебо	Залеплон у дозі 10 мг	Залеплон у дозі 20 мг
Процес сну			
Латентність сну, хв	27,50±10,92	11,19±2,05*	5,75±2,12**
Ефективність сну, %	68,71±6,04	69,63±3,69	87,40±6,22*** ^{ΔΔ}
Структура сну			
N1, %	32,58±5,68	29,52±3,77	31,58±5,26
N2, %	45,86±8,98	42,37±6,68	37,95±10,16
N3, %	15,21±7,01	20,96±7,87	12,71±3,97 ^Δ
REM, %	6,35±3,44	7,16±2,76	17,76±4,87*** ^{ΔΔ}

Примітки: максимальний час у ліжку становив 270 хв; * $p<0,05$; ** $p<0,01$ порівняно з групою плацебо; ^Δ $p<0,05$; ^{ΔΔ} $p<0,01$ порівняно з групою залеплону в дозі 10 мг.

Таблиця 2. Вплив залеплону в двох дозах на суб'єктивну якість сну й сонливість ($x\pm s$; $n=8$)

Показник	Плацебо	Залеплон у дозі 10 мг	Залеплон у дозі 20 мг
Оцінка SQS, бали	3,75±1,04	5,38±0,92**	6,00±0,76**
Оцінка SDS, бали	3,25±1,04	4,62±1,41*	6,12±0,83*** ^Δ
Оцінка SSS, бали	2,38±0,92	2,12±0,64	2,38±0,92

Примітки: показники оцінювали після пробудження; * $p<0,05$; ** $p<0,01$ порівняно з групою плацебо; ^Δ $p<0,05$ порівняно з групою залеплону в дозі 10 мг.

Таблиця 3. Вплив залеплону в двох дозах на частоту правильного виконання подвійного тесту ($x\pm s$; $n=8$)

Група	Вихідна оцінка	Час після прийому препарату					
		1 год	2 год	3 год	4 год	6 год	8 год
Плацебо	92,99±3,27	90,78±7,15	91,86±5,				

Оцінювання ефективності залеплону в двох дозах у викликанні післяобіднього сну в умовах сильних шумових перешкод і його впливу на психомоторні та вестибулярні функції

Продовження. Початок на стор. 69.

трьох груп дивилися на фіксоване світло, вестибулярний ністагм повністю пригнічувався. Ністагмограма мала вигляд майже прямої лінії, що свідчить про повного супресії.

Інші побічні ефекти. Порівняно з плацебо й залеплоном у дозі 10 мг залеплон у дозі 20 мг під час тестування психомоторної й вестибулярної функції викликав сонливість три-валістю до 2 год після прийому. Інших побічних ефектів у разі прийому залеплону в дозі 10 або 20 мг не спостерігали.

Обговорення

Залеплон призначають перорально зазвичай у дозі 10 мг, хоча в деяких дослідженнях повідомляли про відсутність значного снодійного ефекту цієї дози. Drake і співавт. встановили, що в пацієнтів із хронічним первинним безсонням залеплон у дозі 10 мг знижував затримку до стійкого сну подібно до триазоламу в дозі 0,25 мг, проте не збільшував загальну тривалість сну порівняно з плацебо. Simons і співавт. вивчали ефективність залеплону в дозі 10 мг і темазапаму в дозі 20 мг у покращенні 4,5-годинного післяобіднього сну й не виявили статистично значимих переваг залеплону порівняно з плацебо. Результати цього дослідження показали, що в умовах шуму залеплон у дозі 20 мг забезпечує значно кращий сон порівняно із залеплоном у дозі 10 мг і плацебо.

Вплив препаратів на функції центральної нервової системи вивчають за допомогою оцінювання когнітивної функції, CRT, CFF, деяких суб'єктивних психологічних шкал тощо. Paul і співавт. порівняли вплив однократної дози залеплону (10 мг), зопіклону (7,5 мг), темазапаму (20 мг) і мелатоніну (6 мг) на психомоторну функцію й визначили час після прийому, необхідний для відновлення до норми. Результати показали, що лише мелатонін не впливав на психомоторну функцію. Інші препарати за збільшенням тривалості ефекту на психомоторну функцію розташувалися таким чином: залеплон (2,25-3,25 год), зопіклон (3,25-5,25 год) і темазепам (4,25-6,25 год). Whitmore і співавт. встановили, що залеплон у дозі 10 мг у разі застосування з метою індукції сну в денний час викликає сонливість (і асоційовані симптоми) тривалістю до 3 год після прийому.

їй може впливати на виконання задач, особливо більш складних, упродовж принаймні 2-3 год після прийому. Vester і співавтори оцінювали вплив нічного призначення залеплону в дозі 10 чи 20 мг, золотістій в дозі 10 чи 20 мг або плацебо на здатність керувати автомобілем через 3 год після прийому, а також на пам'ять і психомоторну функцію через 6 год після прийому. Результати показали, що залеплон в обох дозах (10 і 20 мг) був безпечним снодійним, оскільки не спричиняв залишкових порушень наступного ранку. Втім, залеплон у дозах 40 і 60 мг асоціювався з більшою кількістю побічних ефектів порівняно з триазоламом у дозі 0,25 мг і плацебо. Отже, представлені результати узгоджуються з результатами попередніх досліджень, хоча й існують деякі відмінності, пов'язані з особливостями досліджуваної популяції та умов експерименту.

досліджуваної популяції та умов експерименту.

Вестибулярна функція є вкрай важливою для орієнтації у просторі й запобігання повітряній хворобі в пілотів і діяків інших військових спеціалістів. У людини вестибулярний опто-кінетичний рефлекс регулюється корою головного мозку, стовбуrom мозку, супресія VOR-Fix — мозочком, візуально-вестибулярний опто-кінетичний рефлекс — вестибулярними

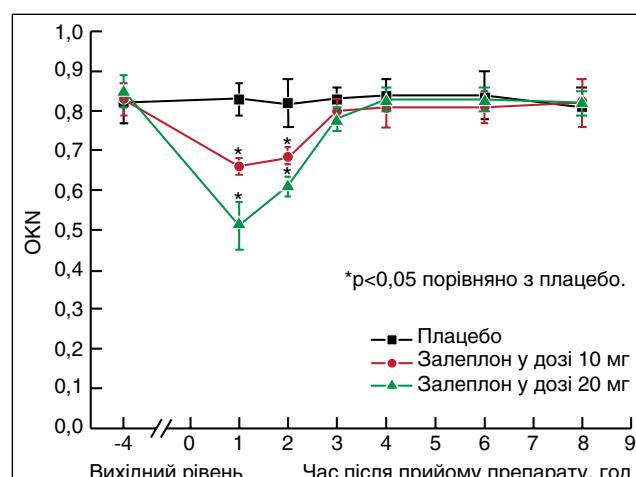


Рис. Вплив запеплону на оптокінетичний ністагм (OKN)

ядрами, мозочком і ретикулярною формациєю. Різноманітні препарати, зокрема барбітурати, антигістамінні засоби, антиконвульсанти й алкоголь, можуть викликати функціональне збудження чи пригнічення центральної нервової системи та впливати на вестибулярну функцію. Collins продемонстрував, що d-амфетамін значно підвищує ністагм, викликаний кутовим прискоренням, і посилює відчуття ротації після 55-годинного неспання. У попередніх дослідженнях Chen і співавт. оптокінетичний ністагм у групі модафінілу значно посилювався протягом 24-годинного неспання, і цей ефект препарату зберігався впродовж 1-7 год, що може бути пов'язано з його центральною стимулюючою дією й фармакокінетичними властивостями. У представленому дослідженні OKN і VOR були нижчими в двох групах залеплону й відновлювалися до норми протягом 3 год після прийому. Ці результати узгоджуються з експериментальними спостереженнями впливу препарату на психомоторну функцію, що може пояснюватися його мінімальними центральними інгібуючими ефектами та дуже коротким періодом напівжиття. Крім того, як свідчать дані літератури, залеплон не чинить негативного впливу на здатність керувати автомобілем. Отже, завдяки снодійній ефективності та мінімальним центральним побічним ефектам залеплон є ідеальним снодійним для підлогів і лежаків інших військових спеціалістів.

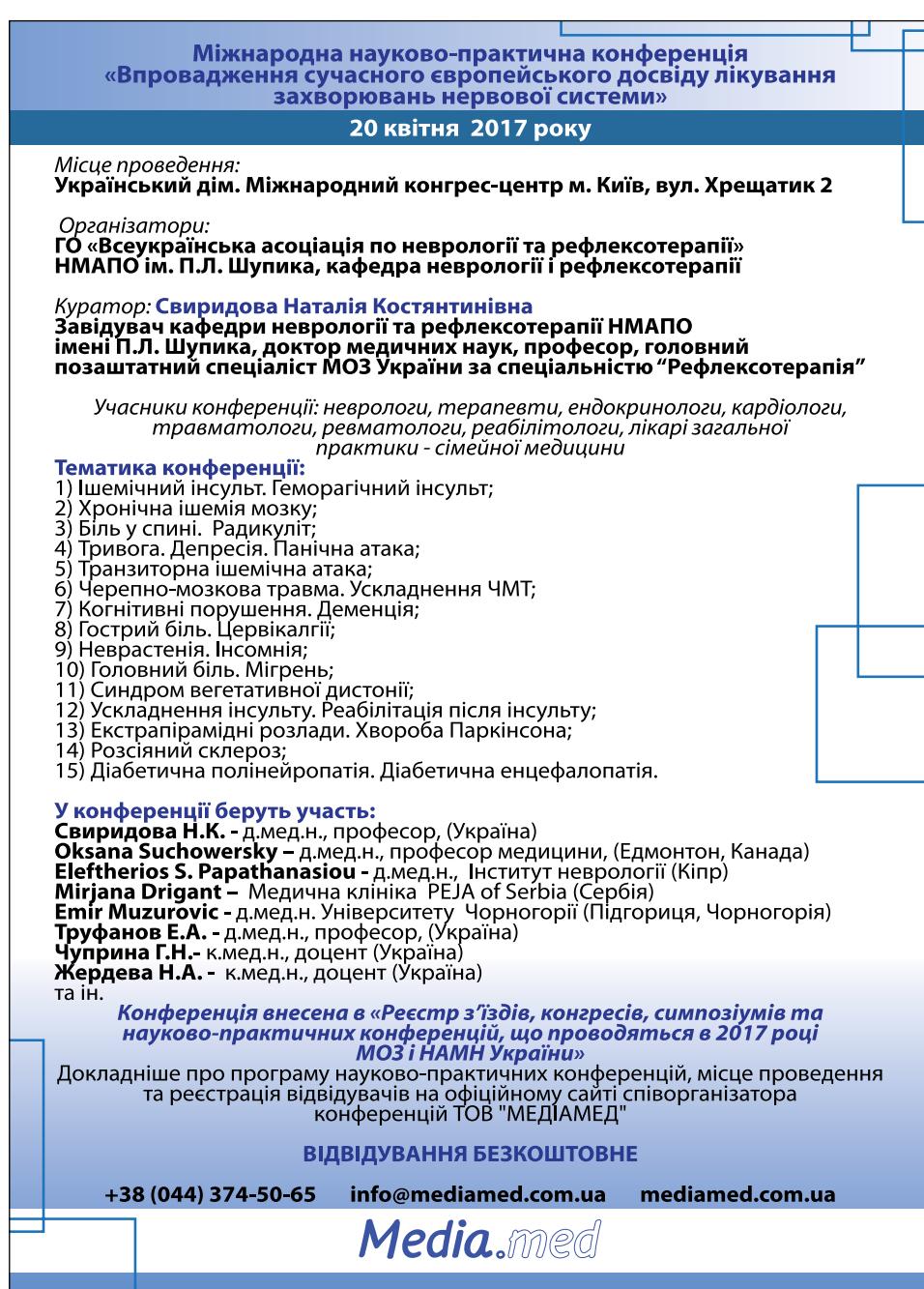
BUCHORKI

Сучасні воєнні операції часто потребують фармакологічних методів для збереження пильності й полегшення сну, що дає змогу підтримувати бойову готовність. Під час операцій із дуже обмеженими «вікнами» для сну можуть використовуватися снодійні з коротким періодом напівжиття. З огляду на високу снодійну ефективність і мінімальний побічний вплив на функції центральної нервової системи залеплон є ідеальним снодійним для пілотов і іншого військового персоналу; для отримання оптимальної індукції сну доза препарату може бути підвищена зі стандартних 10 до 20 мг. Залеплон у дозі 20 мг ефективніше впливав на оцінку SDS порівняно з більш низькою дозою. Суттєвої різниці в суб'єктивній сонливості після пробудження між трьома групами не спостерігали.

Список літератури знаходиться в редакції.

L.-E. Chen, A.-D. Zhao, Q.-J. Zhang et al.
Investigation of the usefulness of zaleplon at two doses to induce
afternoon-sleep under noise interference and its effects on psychomotor
function. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 245-51.

Дорогий читач! Олексій Тарашанський



І.Д. Спиріна, д. мед. н., професор, заведуюча кафедрою психіатрії, обчої та медичної психології, заслужений врач України;
А.В. Шорников, асистент кафедри психіатрії, обчої та медичної психології,
ГУ «Дніпропетровська медична академія МЗ України»

Подросткові киберсуїциди – новий виклик (особливості, предиктори, профілактика)

По даним Всесвітньої організації здравоохранення (ВОЗ), кожий рік самоубивства преривають життя 800 тисяч людей; це друга за частотою причина смерті в віці від 15 до 29 років.
ВОЗ приводить повозрастні коефіцієнти смертності від самоубивства, які в 2012 році в Україні склалися: в віковій групі 5–14 років – 1,4 на 100 тисяч населення (0,9 – у дівчат, 1,8 – у хлопчиків), в віковій групі 15–29 років – 19,5 на 100 тисяч населення (5,5 – у дівчат, 32,8 – у хлопчиків) [1].

В настійше час широко використовується класифікація мотивів суїцидального поведіння А.Г. Амбромуової та В.А. Тихоненко [2], в якій виділяють: протест (к протестним мотивам відноситься месть), призив, избегання, самонаказання, отказ від життя.

Однак при аналізі подросткових суїцидів крім класифікації їх мотивів актуально применять ще і класифікацію лиць, склонних до самоубивству (по Э. Шнейдману) [3]:

— іскатели смерті — лица, преднарено совершающие суїцидальніе дії, при осуществленні яких спасеніе невозможне или маловероятно;

— ініціаторы смерті — неизлечимо больные люди, осуществляющие дії, направленные на прекращение оказания им помощи (отсоединение иглы или катетера), что приводит к смерті;

— ігрові со смертью — лица, осознанно стремящіся к неоправданному риску и создающие ситуації, при яких низка вероятності виживання;

— одобряючі смерть — лица, честно і відкрито говорящі о своєму желанні умереть, але не предпринимающие для цього никаких активних дій. Цей тип часто виникає серед одиноких стариків і тревожної молодежі.

В останніх декількох роках зростає кількість молоді, яка переходить з категорії «одобряючих смерті» в категорію «ігроків со смертю». Pierre Baumé та спів. в 1997 році ввели поняття «киберсуїцид» — термін, який використовується в контексті суїциду та пропаганди його ідей в мережі Інтернет [4]. Birbal та спів. вважають, що киберсуїцид пов'язаний з веб-сайтами, заманюючими уязвиміх членів суспільства та надаючими ім різноманітні методи та підходи до преднареної самоуваженості, що особливо приваблює подростків [5].

Соціальні медіа- та онлайн-среди стають неотъемлемою частиною сучасної життя. Онлайн-презентація суїцидального поведіння являється примером важності комунікаційних технологій та необхідності для професіоналів реагувати на змінюючийся світ [6]. Ще одним новим проявленням вікової проблеми самоубивства є використання можливості потокового відео в Інтернеті для прямої трансляції своєї смерті з допомогою онлайн-відеослужб [7].

К киберсуїцидам відносяться так називані групи смерті в соціальних мережах [8]. Начавшись в Російській Федерації, проблема «груп смерті» (відомих в соціальних мережах під ключевими словами «Кіти плавають вгору», «Разбуди меня в 4:20», «f57», «f58», «Тихий дім», «Ріна», «Няпока», «Море кітов» та ін.) в останній час охоплює все нові держави [9]. Достовірно відомо, що виявлення таких випадків в Україні, Білорусі, Казахстані, Азербайджані, Киргизстані [10]. Роль Інтернета як фактора ризику в окремих групах населення (особливо подростків та молоді) давно дискутується. Однак крім просуїцидальних ресурсів в мережі Інтернет також є і противсуїцидальні сайти, які треба розвивати [11]. Уязвимі до суїциду особи (в тому числі депресивні, соціально отвержені) особо тягнуться до Інтернету. Такі особи виникають і склонні до групування в «групах смерті» [12]. По мнению зарубежных авторов, Інтернет і особливо соціальні мережі є важливими посередниками самоубивства, однак дискусійні форми більше пов'язані з підвищенням суїцидальних ідей [13, 14]. Отечествені же «групи смерті» представляють собою не дискусійну площа, а місце, де адміністратор групи склоняє подростка до виконання завдань (квестів), багато з яких передбачають нанесення увечніх або причинення себе болі. Коли адміністратор групи уверен в том, що дитина готова до самоубивства, створюється аудіозапись з музицою, в якій дитина виступає в головній ролі та говорить про всі проблеми, озвучені в «проводнику». Единственный вихід з всіх проблем, який виникає в цьому «творчестві», — вчинити самоубивство. Перед цим дитина слухає аудіозапись і виконує останній крок [15].

Установлено, що подростки, які часто використовують соціальні мережі як засіб комунікації, мають найвищі показники по всім параметрам соціальної тревоги та по показникові соціальної ангедонії. Також слід зазначити, що подростки, які проводять більшу частину свого часу в соціальних мережах, відрізняються від тих, хто проводить менше часу, більш вираженим страхом

негативної оцінки со сторони оточуючих. Таким чином, з увіличенням часу, проводимого в соціальних мережах, зростає ризик формування соціальних фобій у подростків [16].

Іскажено-фантастичне представлення про ексклюзивні особливості в контексті обостреного пошуку смысла життя характерно іменно для подросткового віку. Общество, школа, часто і родители могут говорить не тем языком и не о том. Е.Л. Омельченко отмечает, что для подростков поиск смысла жизни связан с поиском чувства разделенности, понимания, с желанием избежать одиночества, изоляции, исключения, издевательств, аутсайдерства [17]. Невозможность избежать негативных проявлений поиска смысла жизни также может приводить к формированию социальных фобий.



Психічні захворювання та суїцидальні мисли є одними з найсильніших факторів суїцидального поведіння. Поэтому важливо ідентифікувати фактори, пов'язані з переходом від ідеї самоубивства до спроб. Dugand та спів. сообщают, що у подростків, госпіталізованих з суїцидальними спробами (СП), в 19,2% випадків диагностикували біполярне аффективне расстройство (БАР) з застосуванням критеріїв DSM-5, однак згідно з критеріями МКБ-10 цей діагноз не був установлений. Діагнози по DSM-5 були стабільні впродовж 12 місяців.

Автори приходять до висновку, що стандартизовані оцінки по DSM-5 важливі для діагностики ювенільного БАР та повинні бути обов'язковими для постійного та довгострокового психіатричного наблюдення, особливо для профілактики самоубивства [18].

Определение того, какие компоненты программ предотвращения самоубивства являются эффективными в снижении количества самоубивств и СП, имеет важное значение для оптимизации использования ограниченных ресурсов [19].

J.D. Stewart та спів. утверждают, что общие дефициты когнитивного контроля в контексте эмоциональных стимулов могут быть маркерами риска подросткового самоубивства [20].

В рамках проекта «Сохранение и расширение прав и возможностей молодых людей в Европе» установлены предикторы суїцидальних ідей: предыдущие попытки самоубивства, депрессия, неадекватное или патологическое использование Интернета, проблемы со сверстниками и потребление алкоголя. Авторы указывают, что для выборки австрійських подростков получены следующие уровни потребления: а) алкоголь – 11,89% у хлопчиків та 7,86% у дівчат; б) табак – 4,15 та 5,44% у хлопчиків та дівчат відповідно; в) інші наркотики – 6,98% у хлопчиків та 4,44% у дівчат; г) неадекватне або патологичне використання Інтернета – 14,53 та 20,77% у хлопчиків та дівчат відповідно [21].

В Туреччині распространность несуїцидальних самоповреждений (НССП) та СП у молоді – потребителей психоактивних веществ становила 52 та 21% відповідно. В дослідженні Guvendeger Doksat та спів. було установлено, що употреблення каннабіса та кокаїну є значительним фактором ризику для СП, а употреблення декількох психоактивних веществ разом з НССП, так і з СП. Розвод родітів, психічні расстройства в сімейному анамнезі, употреблення алкоголю та наркотиків, преступність є факторами ризику для СП. Наличие в анамнезі подростка фактів фізичного або сексуального насилля підвищує ризик СП, а безнадзорність, соціальна запущеність підвищують ризик НССП [22].



І.Д. Спиріна

Немаловажним є своєчасне виявлення синдрома дефіциту уваги з гіперактивністю та розстроїми соціального поведіння у подростків з-за наявності симптомів імпульсивності. L. Alasaarela та спів. сообщают, що з мальчиків-подростків з імпульсивністю, обрашавшихся за стаціонарною психіатричною допомогою, 10,4% умерли від самоубивства впродовж 10 років спостереження [23].

Банников та спів. виділяють дві групи факторів ризику розвитку суїцидального поведіння у подростків: актуальні (бездіяльність, одиночність, внутрішня напруженість) та потенційні (личностні акцентуації, психологічні характеристики сімейного функціонування), що слідують уважувати при розробці скринінгових програм по подростковим суїцидам [24].

Ізучая взаимосвязь между поддержкой учителей, климатом среди сверстников и НССП в контексте школы, N. Madjar та спів. установили, что ученики, которые чувствуют поддержку со стороны своих учителей, подвержены положительному взаимодействию, менее склонны к нанесению самоповреждений, тогда как отрицательный климат среди сверстников ассоциируется с НССП на уровне учащихся (относительный риск – ОР 1,37) [25].

В исследовании с участием румынских подростков, госпитализированных в отделение интенсивной терапии по поводу самоотравления, обнаружено, что чаще всего потребляли фармацевтические препараты и алкоголь – 34,7 и 32,4% случаев соответственно. Девушки отдавали предпочтение лекарственным средствам (56,3 против 15,5%, p=0,0001), хлопчики – алкоголю (77,4% с ОР в 3,05 раза выше, чем у девушек). Наиболее часто упоминаемыми причинами отравления были: семейный конфликт (ОР в 1,43 раза выше у девушек), школьные конфликти (ОР 1,39), стремление к групповой интеграции (ОР в 4,4 раза выше у хлопчиків). Кроме того, эмоциональные расстройства и/или расстройства поведения были самими важными факторами, обуславливающими самоотравление [26]. Сопоставимые результаты получены и при исследовании СП подростков в Марокко [27].

Nour Melkaoui та спів. предлагают стратегию поддержки ребенка в контексте попытки самоубивства: получение и оценка трех компонентов – соматических, психологических и социальных. В чрезвычайных ситуациях первый контакт с медицинской бригадой должен проходить в атмосфере сочувствия, доверия и конфиденциальности. Вначале проводится оценка витальных функций, поиск признаков насилия, включая сексуальное, промывание желудка, если необходимо, симптоматическое лечение. В течение первых суток после СП должна быть проведена психологическая/психиатрическая оценка.



Цели первоначального собеседования – это сбор первых психических жалоб, изучение контекста кризиса, поиск возможной психиатрической патологии и оценка тяжести симптомов, которые могут обусловить риск развития рецидива в краткосрочной перспективе, включая плохое обращение и сексуальное насилие. Важное значение имеет беседа с родителями или родственниками. Социальная оценка должна определять социальный контекст окружения, школьного статуса ребенка, его уровень адаптации и возможное существование текущего социального мониторинга. После этапа оказания экстренной помощи требуется госпитализация,

Продолжение на стр. 72.

Подростковые киберсуициды – новый вызов (особенности, предикторы, профилактика)

Продолжение. Начало на стр. 71.

когда психологическая, семейная и социальная оценка должны проводиться параллельно с началом физической помощи [27].

При продольном исследовании преднамеренного само- повреждения и попыток самоубийства среди подростков Тайвания установлено, что показатели распространенности НССП и СП составили 25,04 и 3,50% соответственно. Показатели заболеваемости НССП и СП за 1 год составили 4,04 и 1,53%. В качестве предрасполагающих факторов авторы указывают семейные разногласия, депрессивные симптомы и употребление табака [28].

Неоднозначные результаты представили Raifman и соавт., проанализировав данные системы наблюдения за поведением молодежи на уровне штата в США. Среди учащихся средней школы в период с 1999 по 2015 год распространность СП составила 8,6%, а среди подростков, которые идентифицировали себя как сексуальные меньшинства, — 28,5%. Однако после реализации государственной политики в 32 штатах, разрешающей однополые браки, отмечается относительное сокращение доли учащихся старших классов, пытающихся покончить жизнь самоубийством, на 7%, что может указывать на связь государственной политики в отношении однополых браков и распространенности суицидов [29].

ВОЗ рекомендует для снижения количества суицидов ограничение доступа к наиболее распространенным средствам, включая ядохимикаты, огнестрельное оружие и некоторые лекарственные препараты, повышение качества психиатрической помощи для обращающихся за ней людей с психическими расстройствами и нарушениями, связанными с употреблением психоактивных веществ, в том числе алкоголя. Средствам массовой информации следует стремиться к максимально ответственному освещению темы самоубийств, при этом важно организовывать мероприятия по повышению осведомленности о том, что самоубийства можно предотвращать. Кроме того, следует наладить этапную помощь лицам, совершившим СП, избегая стигматизации [1].

В обзоре Mann и соавт. было выявлено, что обучение врачей общей практики методам распознавания и лечения депрессии и ограничение доступа к смертоносным методам снижает уровень самоубийств [19].

Оценивая результаты антисуицидальных программ, Zalsman и соавт. установили, что для предотвращения самоубийств эффективно ограничение доступа к смертоносным веществам и местам для самоубийств путем падения с высоты. Было показано, что школьные программы информирования сокращают количество попыток самоубийства и суицидальных мыслей, а эффективные фармакологические и психологические методы лечения депрессии имеют важное значение для профилактики. При этом оказалось недостаточно доказательств для оценки возможных преимуществ предотвращения суицидального скрининга в первичной медико-санитарной помощи, в общеобразовательных и медицинских руководствах. Авторы отмечают, что другие подходы, включая обучение врачей, поддержку через Интернет и поддержку с помощью «горячих линий», нуждаются в дальнейшем изучении [30].

В качестве профилактики суицидального поведения Мзикиян и соавт. рекомендуют: занятия физической культурой для формирования устойчивой самооценки, раннюю диагностику суицидальных наложений и своевременную и адекватную психологическую помощь людям, находящимся в состоянии острого личностного кризиса, укрепление отношений в коллективе, выработку коммуникативной компетенции для предупреждения социальной дезадаптации [31].

В исследовании с участием подростков – учеников старших классов школы и студентов колледжа О.Е. Коновалов и М.В. Чернобавский установили, что знают о существовании служб, куда можно обратиться в случае депрессии, расстройств настроения, 30% подростков, переживавших депрессию, в том числе 23,2% подростков, переживавших ее неоднократно, и 27,8% подростков, не испытывавших депрессивных ощущений, а опыт общения с психологом имеют 10,7%, с психотерапевтом – 2,4% опрошенных, а в окружении респондентов – 15,1 и 2,4% соответственно [32].

С педагогических позиций О.И. Озарчук и Л.Н. Назарец очерчивают целый спектр систематической работы по профилактике суицида среди подростков: а) психологическое просветительство; б) создание положительного психологического климата в учебном заведении и семье ребенка; в) психологическая и педагогическая диагностика суицидальных тенденций; г) психологическое консультирование учащихся; д) психолого-педагогическая коррекция суицидальных тенденций; е) систематический контроль и учет динамики изменений в личности и поведении учащихся; ж) направление подростка в случае необходимости к специалистам медицинского профиля [33].

Департамент киберполиции Национальной полиции Украины для того, чтобы не допустить попадания детей в «группы смерти», рекомендует [15] уделять больше внимания психологическому состоянию ребенка, а также:

1) проверять кожные покровы ребенка на наличие повреждений и в случае их обнаружения выяснять обстоятельства, при которых они появились. Особое внимание обращать на повреждения различного рода в форме кита;

Література

1. Предотвращение самоубийств. Глобальный императив / Всемирная организация здравоохранения. — Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2015. — 102 с.
2. Амбрумова А.Г. Диагностика суицидального поведения: методические рекомендации / А.Г. Амбрумова, В.А. Тихоненко. — М., 1981. — 17 с.
3. Шнейдман Э. Душа самоубийцы / Э. Шнейдман. — М.: Смысл, 2001. — 186 с.
4. Baume C. Cybersuicide: the role of interactive suicide notes on the internet / C. Baume, C.H. Cantor, A. Rolfe // Crisis. — 1997. — V. 18, № 2. — P. 73-79.
5. Cybersuicide and the adolescent population: challenges of the future? / R. Birbal, H.D. Maharajh, R. Birbal et al. // International Journal of Adolescent Medicine and Health. — 2009. — V. 21, № 2. — P. 151-159.
6. Ma J. Dying online: live broadcasts of Chinese emerging adult suicides and crisis response behaviors / J. Ma, W. Zhang, K. Harris et al. // BMC Public Health. — 2016. — V. 16, № 1. — doi: 10.1186/s12889-016-3415-0.
7. Starcevic V. Cyberchondria, cyberbullying, cybersuicide, cybersex: "new" psychopathologies for the 21st century? / V. Starcevic, E. Aboujaoude // World Psychiatry. — 2015. — V. 14, № 1. — P. 97-100.
8. Мурсалиева Г. Группы смерти (18+) / Г. Мурсалиева // Новая газета. — 2016. — № 51. — С. 2-5.
9. Маркин Я. Игру переключили на Украину. Первую жертву группы смерти забрали год назад [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://vesti-ukr.com/strana/214700-pervaja-zhertva-hrup-smerti-byla-esche-hod-nazad>.
10. Мурсалиева Г. Куратор «группы смерти»: «Спорим на лям, что за мнокий никто не придет никогда?» / Г. Мурсалиева // Новая газета. — 2017. — № 17. — С. 8-9.
11. Totaro S. Предупреждение суицидов и интернет: риск и возможности / S. Totaro, E. Toffol, C. Scocco // Суицидология. — 2016. — Т. 7, № 4 (25). — С. 32-41.
12. Любов Е.Б. Комментарий. Двуликая паутина: Вертер vs Папагено / Е.Б. Любов, Е.Ю. Антохин, Р.И. Палаева // Суицидология. — 2016. — Т. 7, № 4 (25). — С. 41-51.
13. Dunlop S.M. Where do youth learn about suicides on the internet, and what influence does this have on suicidal ideation? / S.M. Dunlop, E. More, D. Romer // Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines. — 2011. — V. 52, № 10. — P. 1073-1080.
14. Luxton D.D. Social media and suicide: a public health perspective / D.D. Luxton, J.D. June, J.M. Fairall // American Journal of Public Health. — 2012. — V. 102, Suppl. 2. — P. S195-S200.
15. У соцмережах виявлені небезпечні групи, в яких дітей доводять до самогубства: як розпізнати [Електронний ресурс] — Режим доступу: <https://www.cybercrime.gov.ua/16-novosti/185-uvaga-batki-sujsitsidalna-grupa>.
16. Холмогорова А.Б. Общение в интернете и социальная тревожность у подростков из разных социальных групп / А.Б. Холмогорова, Т.В. Авакян, Е.Н. Клименкова, Д.А. Малюкова // Консультативная психология и психотерапия. — 2015. — № 4. — С. 102-129.
17. Омельченко Е. Лучше без паники / Е. Омельченко // Троицкий вариант — Наука. — 2016. — № 205. — С. 10.
18. Dugand N. Suicidal attempts in child and adolescent and bipolar disorders / N. Dugand, S. Thummler, C. Pradier, F. Askenazy // L'Encephale. — 2017. — V. 843, № 1. — P. 1-6.
19. Suicide prevention strategies: a systematic review / J.J. Mann, A. Aptek, J. Bertolote et al. // JAMA. — 2005. — V. 294, № 16. — P. 2064-2074.
20. Cognitive control deficits differentiate adolescent suicide ideators from attempts / J.G. Stewart, C.R. Glenn, E.C. Esposito et al. // The Journal of Clinical Psychiatry. — 2017. — doi: 10.4088/JCP.16m10647.
21. Substance use or abuse, internet use, psychopathology and suicidal ideation in adolescents? / M. Bousono Serrano, S. Al-Halabi, C. Buron et al. // Adicciones. — 2017. — V. 29, № 2. — P. 811.
22. Association of suicide attempts and non-suicidal self-injury behaviors with substance use and family characteristics among children and adolescents seeking treatment for substance use disorder / N. Guvendeger Doksat, O. Zahmacioglu, A. Ciftci Demirci et al. // Substance Use & Misuse. — 2017. — P. 1-10.
23. Alasaarela L. Association of self-reported impulsivity to non-suicidal self-injury, suicidality, and mortality in adolescent psychiatric inpatients / L. Alasaarela, H. Hakko, K. Riala, C. Riipinen // The Journal of Nervous and Mental Disease. — 2017. — doi: 10.1097/NMD.0000000000000655.
24. Банников Г.С. Потенциальные и актуальные факторы риска развития суицидального поведения подростков (обзор литературы) / Г.С. Банников, Т.С. Павлова, К.А. Кошкин, А.В. Летова // Суицидология. — 2015. — Т. 6, № 4 (21). — С. 21-32.
25. Non-suicidal self-injury within the school context: multilevel analysis of teachers' support and peer climate / N. Madjar, S. Ben Shabat, R. Elia et al. // European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists. — 2017. — V. 41. — P. 95-101.
26. Epidemiologic profile and triggering factors of voluntary poisoning in teenagers / N. Nistor, C. Jitareanu, O.E. Frasinariu et al. // Medicine. — 2017. — V. 96, № 5. — P. e5831.
27. Mekaoui N. Epidemiological aspects of suicide attempts among Moroccan children / N. Mekaoui, L. Karboubi, F.Z. Ouadghiri, B.S.B. Dakhama // The Pan African Medical Journal. — 2016. — V. 24. — P. 112.
28. Relationship between predictors of incident deliberate self-harm and suicide attempts among adolescents / Y.-H. Huang, H.-C. Liu, F.-J. Sun et al. // The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine. — 2017. — doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.12.005.
29. Raifman J. Difference-in-differences analysis of the association between state same-sex marriage policies and adolescent suicide attempts / J. Raifman, E. Moscoe, S.B. Austin, M. McConnell // JAMA Pediatrics. — 2017. — doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4529.
30. Zalsman G. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review / G. Zalsman, K. Hawton, D. Wasserman et al. // The Lancet Psychiatry. — 2016. — V. 3, № 7. — P. 646-659.
31. Мзикиян С. Суицидальное поведение у подростков. Факторы риска и профилактика / С. Мзикиян, Д. Новикова, А. Савченко // Психология и педагогика: методика и проблемы практического применения. — 2016. — Т. 54. — С. 22-27.
32. Коновалов О.Е. Профилактика депрессивных состояний и суицидов у подростков на региональном уровне / О.Е. Коновалов, М.В. Чернобавский // Российский педиатрический журнал. — 2014. — Т. 17, № 2. — С. 45-49.
33. Озарчук О.І. Психологічні основи профілактики суїцидальної поведінки у підлітковому віці / О.І. Озарчук, Л.М. Назарец // Психологія: реальність і перспективи. — 2014. — № 3. — С. 118-120.
34. Ефимова О.И. Инновационный опыт работы по профилактике суицидального поведения детей и подростков в образовательных организациях (методические рекомендации) / О.И. Ефимова, Н.В. Серощанова, В.А. Березина // Профилактика зависимостей. — 2016. — Т. 7, № 3. — С. 59-112.



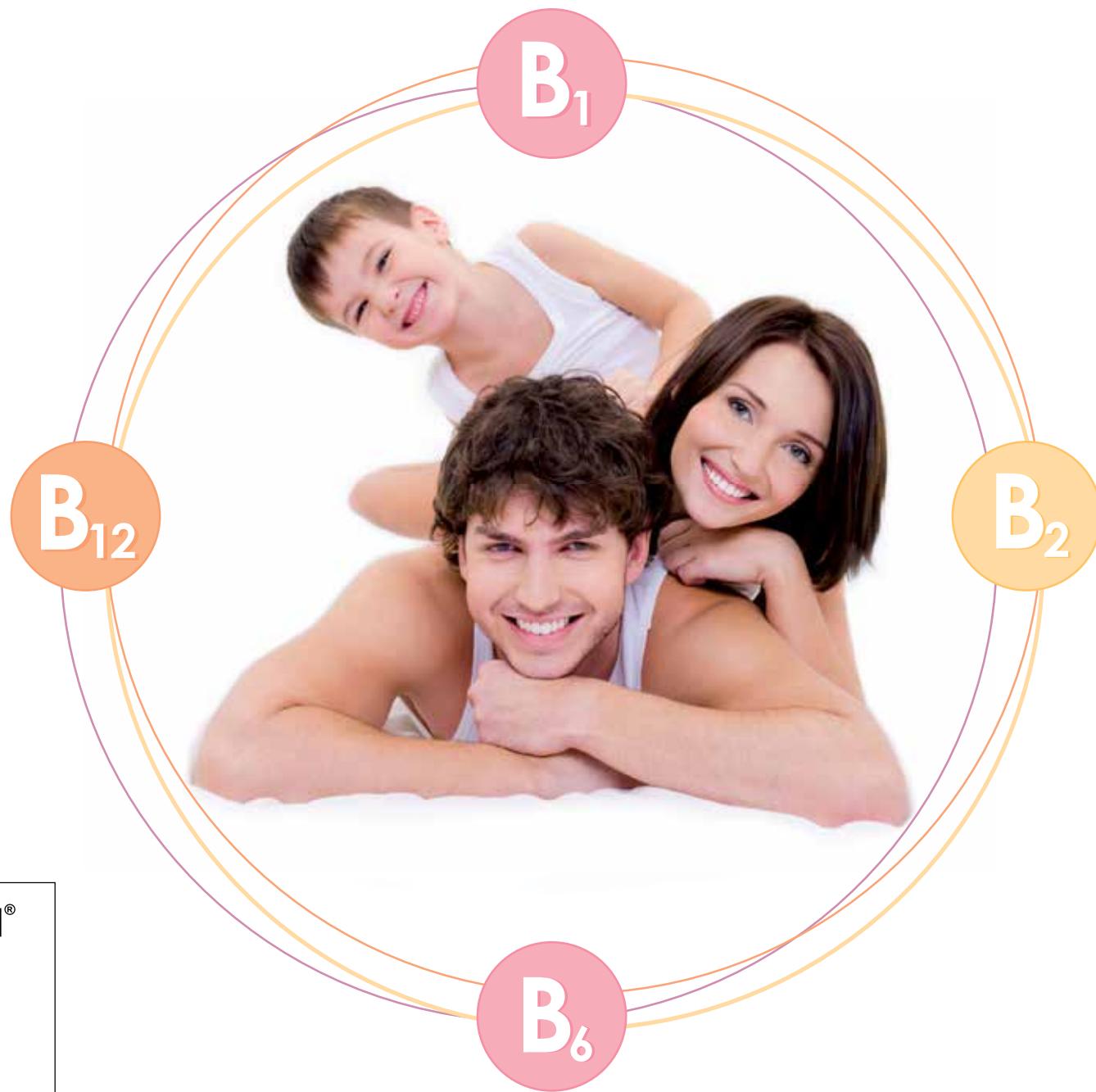
Кроме того, следует ужесточать уголовную ответственность организаторов и администраторов суицидальных групп в социальных сетях. Для этого следует расширить и уточнить применение статьи 120 Уголовного кодекса Украины «Доведение до самоубийства». В настоящее время ответственность наступает, если самоубийство или покушение на самоубийство является следствием жестокого обращения, шантажа, принуждения к противоправным действиям или систематического унижения человеческого достоинства. Систематическое унижение человеческого достоинства заключается в многократных оскорблении, глумлении над потерпевшим, травле, распространении клеветнических измышлений, другом унизительном отношении. Законодателям следует уточнить, что системное упоминание о малоценностях жизни в отношении подростков следует оценивать как систематическое унижение человеческого достоинства, а Департаменту киберполиции Национальной полиции Украины активизировать выявление организаторов «групп смерти».



Неврологія

НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



НЕЙРОВІТАН®

Збалансований комплекс вітамінів групи В

30 таблеток,
вкритих оболонкою

- дозволяє досягти вищого рівня тіаміну в тканинах, ніж застосування водорозчинної форми тіаміну¹
- еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення²

1 – Abe T., Hoshina K. Fundamental Experimental and Clinical Application of TATD

2 – Віничук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Рогоза С.В. Вертеброгенні більові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В / Новости медицины и фармации. — 2008. — №16. — с. 18-20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить окотіамін 25 мг, рибофлавін 2,5 мг, піридоксину гідрохлориду 40 мг, ціанокобаламін 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекс вітамінів групи В без добавок. Код АТС A11E A. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішалгія, міжреберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Способ застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування - 2 - 4 тижні. Побочна дія. Можливі диспепсичні розлади, алергічні реакції у вигляді дерматиту при підвищенні чутливості до вітамінів групи В. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Дитячий вік до 3 років.

Р.п.: №UA/7433/01/01.



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Современные возможности стабилизации настроения: безопасная терапия в эпоху стресса с помощью препарата СЕДАРИСТОН

Врач-невролог, как никто другой, часто имеет дело с эмоциональными расстройствами и стрессовыми реакциями, которые отягощают течение основного заболевания. Тревожные и депрессивные расстройства или пограничные состояния встречаются практически у каждого современного человека вследствие постоянного воздействия стрессовых факторов и слабой к ним адаптации.

Что касается большинства неврологических заболеваний, особенно таких тяжелых, как болезнь Паркинсона или рассеянный склероз, то можно с уверенностью утверждать, что стресс, тревога и депрессия сопровождают их практически непременно. Назначение психофармакотерапии дополнительно к лечению основного неврологического заболевания не всегда целесообразно, поскольку риск развития побочных эффектов, синдрома привыкания и отмены, как правило, перевешивает потенциальную пользу. Помимо этого, для психотропных препаратов характерны множественные лекарственные взаимодействия, а наблюдение за пациентами в амбулаторных условиях весьма затруднено. Разумной альтернативой синтетическим психотропным средствам для многих пациентов могли бы стать классические растительные стабилизаторы настроения. Однако среди них лишь редкие препараты имеют весомую доказательную базу и достаточный уровень клинического эффекта. Кроме того, практически все они замедляют скорость реакций, а значит, осложняют повседневную жизнь пациентов. Принципиально отличается от них препарат европейского производства СЕДАРИСТОН, который содержит сухой экстракт травы зверобоя (*Hypericum perforatum*) и корней валерианы (*Valeriana officinalis*). СЕДАРИСТОН является единственной в Украине комбинацией экстрактов зверобоя и валерианы. Более того, СЕДАРИСТОН – один из немногих фитопрепаратов, клиническая эффективность которого подтверждена строго научно и основательно. Хотя экстракты зверобоя и валерианы давно известны и широко используются, новые исследования

проясняют механизмы их действия и ставят их клинические эффекты в один ряд с достижениями современной синтетической фармакологии.

Экстракт зверобоя, входящий в состав СЕДАРИСТОНА, по антидепрессивному эффекту соперничает со стандартом психофармакотерапии – селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), а по показателям переносимости и безопасности уверенно превосходит их. Не каждый растительный препарат обладает доказательной базой в виде клинических исследований и метаанализов, но это не относится к экстракту зверобоя. Его эффективность и безопасность в лечении депрессивных состояний подтверждены в нескольких метаанализах контролируемых клинических исследований, один из которых проведен в рамках Кокрановского сотрудничества (Linde et al., 2008). Последний метаанализ опубликован группой исследователей из Сингапура и Великобритании в начале 2017 года (X. Ng Qin, N. Venkatanarayanan, C.Y. Xian Ho, 2017). В него включили 27 исследований с участием 3808 пациентов, в которых сравнивали эффекты зверобоя и СИОЗС при депрессии. В течение 4-12 нед препараты зверобоя обеспечивали такую же, как у СИОЗС, частоту терапевтического ответа и достижения ремиссии по критериям рейтинговой шкалы депрессии Гамильтона. При этом риски прекращения терапии и досрочного выбывания из исследования были на 41% меньшими по сравнению с СИОЗС (различия достоверны; $p < 0,001$).

Интересно отметить, что и по механизмам действия зверобой отличается от антидепрессантов

Последние действуют преимущественно на одну или две нейромедиаторные системы, а зверобой — сразу на несколько. Ранние исследования *in vitro* обнаружили способность одного из компонентов экстракта зверобоя — гиперицина — ингибировать ключевой фермент катаболизма моноаминовых нейромедиаторов центральной нервной системы (ЦНС) — моноаминоксидазу (Suzuki et al., 1984; De Vry et al., 1999; Behnke et al., 2002; Linde et al., 2005; Rahimi et al., 2009). Параллельно изучались эффекты другого компонента экстракта — гиперфорина, и было показано, что он может блокировать обратный захват серотонина, дофамина и норадреналина, а также немоноаминовых трансмиттеров — ГАМК и L-глутамата (Chatterjee et al., 1998). Наиболее вероятно, что антидепрессивный эффект зверобоя реализуется как сумма синергичных взаимодействий многих активных компонентов, а не сводится к простым нейромедиаторным эффектам одного или двух веществ, как считалось раньше. Кроме того, от СИОЗС и других синтетических молекул СЕДАРИСТОН принципиально отличается тем, что его терапевтические эффекты охватывают гораздо больший спектр симптомов.

В серии экспериментов показано, что, помимо антидепрессивного действия, экстракт *H. perforatum* обладает мощным антиоксидантным эффектом, подавляет окислительный стресс и воспаление в ЦНС, которые сопутствуют многим патологическим состояниям и заболеваниям – от расстройств, связанных с повседневным стрессом, до болезни Альцгеймера. Благодаря антиоксидантному эффекту стандартизованный экстракт зверобоя предотвращает фрагментацию нейрональной ДНК под влиянием свободных радикалов. Установлено также, что флавоноиды кверцетин и кемпферол, которые входят в его состав, оказывают нейропротекторный эффект за счет торможения окисления липидных мембран митохондрий и поддержки трансмембранного потенциала (Lu et al., 2004; Silva et al., 2008).

В доклинических исследованиях экстракт зверобоя, помимо анксиолитического и ноотропного эффектов, продемонстрировал седативное и противосудорожное действие (Can et al., 2011; Can и Ozkay, 2012). Анксиолитическое действие обеспечивают множественные компоненты экстракта. Описано взаимодействие гиперицинов, флавоноидов и ксантонасов с аденоzinовыми, глутаматными и ГАМК-рецепторами, а также ингибирование синаптосомального захвата серотонина, дофамина и норадреналина. По-видимому, эти эффекты смещают баланс нейромедиаторов в сторону избирательных тормозных влияний на отделы ЦНС, участвующие в возникновении ощущения тревоги (V. Butterweck, 2003). Эффекты зверобоя отчетливо проявляются даже в случаях коморбидного течения депрессии и тревоги. В рандомизированном контролируемом исследовании 149 пациентов с сочетанием депрессивного и тревожных расстройств принимали в течение 6 нед экстракт зверобоя в дозе 600 мг в сутки или плацебо. Проявления расстройств достоверно уменьшились по критериям шкалы депрессии и тревоги Гамильтона (в том числе, подшкалы соматизированной тревоги), общего клинического впечатления пациентов и другим показателям (H.P. Volz et al., 2002).

Второй компонент препарата СЕДАРИСТОН – валериана, как и зверобой, является популярнейшим лекарственным растением. Валериана входит во все национальные фармакопеи. Эфирные масла, валепотриаты, аминокислоты, соли органических кислот, фенольные соединения, алкалоиды определяют многообразие клинических эффектов этого растения, включая седативный.

снотворный, вегетостабилизирующий, спазмолитический, антиаритмический (С.Г. Бурчинский, 2013).

Анксиолитический и снотворный эффекты экстракта валерианы обусловлены активацией ГАМК-эргической нейромедиации, а именно повышением высвобождения и торможением обратного захвата ГАМК (M.S. Santos et al., 1994; J.G. Ortis et al., 1999), а также стимуляцией тормозных аденоzinовых рецепторов (B. Schumacher et al., 2002) и активацией синтеза мелатонина (A. Rodenbeck et al., 1998). Последние экспериментальные исследования показали, что экстракт валерианы смягчает реакции на физический и психологический стресс, снижая концентрацию кортизола в крови и модулируя обмен серотонина и норадреналина в гиппокампе и миндалине (H.Y. Jung, D.Y. Yoo, S.M. Nam et al., 2015). Таким образом, подтвердилось действие валерианы на важнейшие биологические мишени в терапии стресса и тревоги.

И наконец, ответ на сам собой напрашивающийся вопрос – почему именно СЕДАРИСТОН можно рассматривать как оптимальный выбор среди множества успокоительных препаратов? Сочетание экстрактов зверобоя и валерианы в препарате СЕДАРИСТОН позволяет одновременно воздействовать на депрессивную и тревожную симптоматику, но при этом, в отличие от многих седативных средств, не вызывает дневной сонливости и не снижает скорость реакции, что является оптимальным вариантом терапии для пациентов, ведущих активный образ жизни.

Важно отметить, что эффективность комбинации экстракта зверобоя и валерианы при пограничных тревожных и депрессивных расстройствах изучена в плацебо-контролируемых и сравнительных клинических исследованиях. Именно препарат СЕДАРИСТОН сравнивали с эталонным трициклическим антидепрессантом амитриптилином в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании длительностью 6 нед при лечении пациентов с наличием депрессивных реакций, неврастении или невротической депрессии (K.O. Hiller, V. Rahlf, 1995). В результате продемонстрирована достоверная терапевтическая эквивалентность препаратов по шкале HAMD. Ответ на лечение наблюдали у 82% пациентов из группы СЕДАРИСТОН и у 77% – из группы амитриптилина; оценка депрессии по шкале HAMD от исходной снизилась на 70 и 65% соответственно.

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании была показана более высокая эффективность стандартизированного экстракта зверобоя и валерианы в составе препарата СЕДАРИСТОН при лечении пациентов с тревожными состояниями средней степени тяжести по сравнению с золотым стандартом транквилизаторов – диазепамом в дозе 4–6 мг в сутки (M. Papiel, 1985).

Таким образом, СЕДАРИСТОН, сочетающий разнонаправленные эффекты двух лекарственных растений, является безопасной и эффективной альтернативой психофармакотерапии, использующей как синтетические, так и растительные средства. Применение СЕДАРИСТОНА при тревожных и депрессивных расстройствах, неврозах, бессоннице и пограничных нарушениях настроения, широко распространенных в неврологической и общей практике, хорошо изучено и оказывает прогностируемый позитивный эффект на эмоциональное состояние. Назначая СЕДАРИСТОН, врач может быть уверенным, что домашний прием

может быть уверен, что домашний прием препарата улучшит качество жизни пациента, который останется активным, продолжит полноценно работать, водить автомобиль. Это как нельзя лучше соответствует потребностям большинства пациентов – быть спокойным и оставаться активным.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Новий препарат ефективен в лечении болезни Альцгеймера: результаты исследования PRIME

Согласно результатам исследования I^б фазы PRIME новый препарат адуканумаб способствует уменьшению количества амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера (БА), а также оказывает положительное дозозависимое влияние на когнитивные функции у пациентов с указанной патологией. Эти данные были подтверждены при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Адуканумаб (BIV037), человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, нацелен на агрегированные формы β -амилоида, в том числе растворимые олигомеры и нерастворимые амилоидные фибриллы. Таким образом, терапия направлена на предотвращение образования или удаление β -амилоидных бляшек, теоретически должна помочь при БА.

В испытании приняли участие 165 пациентов (средний возраст – 72,6 года) с БА в продромальной или начальной стадии и подтвержденным отложением β -амилоида. Участников рандомизировали для получения ежемесячных в/в инфузий адуканумаба в дозировке 1 мг/кг (n=31), 3 мг/кг (n=32), 6 мг/кг (n=30), 10 мг/кг (n=32) или плацебо (n=40) на протяжении 54 нед. Анализ β -амилоидных отложений осуществляли с использованием визуальной оценки данных ПЭТ и определения стандартизированного уровня захвата (SUV – standard uptake value; исходный показатель 1,44 для всех групп).

По результатам нейровизуализации терапия адуканумабом в дозировке 3, 6 и 10 мг/кг способствовала достоверному уменьшению объема β -амилоида (р <0,001) с наименьшим накоплением в последней группе (SUV 1,16). Кроме того, положительный дозозависимый эффект препарата прослеживался и в отношении балльной оценки по клиническим шкалам MMSE (Mini-Mental State Examination) и CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes). В течение 1-го года лечения ученые фиксировали отсутствие прогрессирования болезни по шкале CDR-SB в группе максимальной дозировки, тогда как по шкале MMSE – в группах 3 мг/кг и 10 мг/кг. По причине нежелательных явлений, связанных с лечением, досрочно завершили исследование 38% больных в группе 10 мг/кг и 25% участников в группе плацебо, а также 23, 19 и 17% пациентов в группах 1, 3 и 6 мг/кг соответственно. Из частых побочных эффектов отмечали головную боль и инфекции мочевыводящих путей. Вазогенный отек мозга, связанный с разрушением отложений амилоида, был зарегистрирован у 37 и 41% пациентов, принимавших адуканумаб в дозе 6 и 10 мг/кг соответственно.

В целом результаты исследования продемонстрировали эффективность адуканумаба в терапии БА. Однако однозначные выводы о включении этого препарата в список рекомендуемых средств для стандартной терапии данной патологии можно будет сделать лишь на основании ряда дополнительных крупномасштабных испытаний. На сегодня уже начат отбор участников для исследований III фазы ENGAGE и EMERGE, окончание которых запланировано на февраль 2022 г.

[Seivigny J., Chiao P., Bussiere T. et al. The antibody aducanumab reduces A \$\beta\$ plaques in Alzheimer's disease.](#)

[Nature N 537, p. 50-56, 01 Sept 2016.](#)

[Aducanumab Reduces Amyloid Plaques in Early Alzheimer's: PRIME Published. Medscape, 06 Sept 2016.](#)

Исследование ингибитора агрегации тау-белка демонстрирует неоднозначные результаты

На международной конференции Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера (AAIC) были представлены результаты испытания III фазы экспериментального препарата LMTX – стабилизированной восстановленной формы метилтиониния. LMTX в качестве монотерапии ингибировал агрегацию тау-белка, значительно снижая темпы прогрессирования деменции при БА легкой и/или средней степени тяжести.

К участию в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролированном исследовании был привлечен 891 пациент (62% женщин) с БА и оценками 14-26 баллов по шкале MMSE и 1-2 балла по шкале CDR. Пациентов рандомизировали в одну из 3 групп: перорального приема LMTX в дозе 150 мг/день, 250 мг/день или 8 мг/день (группа контроля). Только 15% участников не получали стандартную терапию БА ингибиторами холинэстеразы или мемантином. Первичный критерий эффективности определялся как результат динамики клинического состояния пациентов по шкале оценки БА (ADAS-Cog) и шкале ADCS-ADL. Нейропсихическое тестирование выполнялось каждые 13 нед с начала исследования. Дополнительно каждые 3 мес проводили оценку объема латеральных желудочков головного мозга и оценку по шкалам ADCS-CGIC и MMSE.

По окончании периода исследования терапия экспериментальным препаратом обеспечила клинически и статистически значимое изменение количества баллов по сравнению с исходным по шкалам ADAS-Cog и ADCS-ADL только у больных, которые параллельно с LMTX не получали стандартного лечения БА. Познавательная способность, оцениваемая по ADAS-Cog, улучшилась на 6 баллов в группе контроля и на 6,25 и 5,79 балла в группах приема 150 и 250 мг препарата соответственно (р<0,0001 для обоих значений). Положительная динамика наблюдалась и по шкале ADCS-ADL: 6,5 балла (р=0,0013) для дозы 150 мг и 6,9 балла (р=0,0007) для дозы 250 мг. Терапия LMTX способствовала уменьшению объема желудочков головного мозга на 38% (р=0,0014) у лиц, принимавших 150 мг препарата, и на 33% (р=0,0014) у участников, получавших 250 мг. В дополнение ученые отметили снижение скорости атрофии гиппокампа (на 36%) у пациентов со слабыми проявлениями болезни, получавших максимальную дозу препарата. LMTX продемонстрировал хороший профиль безопасности. Наиболее распространенным побочным эффектом была диарея. Исследователи не зафиксировали случаев микрокровоизлияний или отека головного мозга. Исследование завершили 69% пациентов.

Ученые затрудняются ответить, почему эффективной была лишь монотерапия LMTX. Некоторые эксперты предполагают, что действие экспериментального препарата может зависеть от стадии БА. В таком случае LMTX целесообразно назначать как можно раньше, возможно, на продромальном этапе. Результаты исследования III фазы эффектов LMTX у больных с поведенческим вариантом лобно-височной деменции будут опубликованы в ближайшем будущем.

[Gauthier S. et al. Tau Inhibitor Study Gets Mixed Reviews. Medscape, 28 Jul 2016.](#)

Метформин ассоциируется со снижением риска развития нейродегенеративных заболеваний

Метформин может оказывать долгосрочный защитный эффект в отношении нейродегенеративных заболеваний, таких как БА и болезнь Паркинсона (БП). К такому выводу пришли ученые после недавнего клинического исследования, представленного на ежегодном заседании Американской диабетической ассоциации (ADA). В рамках этого испытания было отобрано 6046 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, получавших инсулин (средний возраст – 63 года; >90% мужчин). Медиана наблюдения за больными составила 5,25 года. Критерием исключения служило наличие различной

сопутствующей патологии (нейропатия, дефицит витамина В₁₂, нейродегенеративные заболевания, когнитивные нарушения или отдаленные последствия патологии сосудов головного мозга, рак, почечная недостаточность в терминальной стадии и др.). Среди всех участников было диагностировано 334 случая деменции, 100 случаев БП и 71 случай БА, из них 19 – с когнитивными нарушениями.

Скорректированная по возрасту, полу, расовой принадлежности, функции почек, массе тела, а также другим критериям частота развития одного или нескольких нейродегенеративных заболеваний среди тех, кто никогда не использовал метформин, составила 2,08 случая на 100 пациенто-лет; среди тех, кто принимал препарат ≤1 год, – 2,47; ≤2 лет – 1,61; от 2 до 4 лет – 1,30; среди получавших терапию метформином на протяжении ≥4 лет – 0,49. На фоне его приема наблюдалось снижение частоты развития деменции (ОР для 2-4 лет – 0,567; ≥4 лет – 0,252), а также БП и БА (ОР для терапии ≥4 лет 0,038 и 0,229 соответственно). Результаты не изменились даже после того, как исследователи учили прием других препаратов для лечения СД.

Несмотря на положительные результаты, для окончательного подтверждения выявленной взаимосвязи необходимы дополнительные крупномасштабные испытания.

[Shi Q. et al. Metformin Linked to Lower Neurodegenerative Disease Risk. Medscape, 11 Jun 2016.](#)

Фолиевая кислота уменьшает риск развития инсульта у больных с артериальной гипертензией и высоким уровнем общего холестерина

Согласно результатам нового исследования у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) фолиевая кислота снижает риск развития первого инсульта, связанного с высоким уровнем общего холестерина (ОХС), на 31%. Ученые под руководством Y. Huang проанализировали результаты испытания CSPPT (China Stroke Primary Prevention Trial), в котором сравнивалась эффективность приема комбинации эналаприла 10 мг + фолиевая кислота 0,8 мг и монотерапии эналаприлом в снижении риска развития инсульта у взрослых пациентов с АГ. Анализу подверглись данные более 20 тыс. пациентов без серьезной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Стatinотерапия была использована у ≤1% участников. Средняя продолжительность лечения составила 4,5 года.

Риск развития инсульта в группе монотерапии эналаприлом у пациентов с уровнем ОХС ≥200 мг/дл достигал 4%, в то время как в группе комбинированной терапии аналогичный параметр составил 2,7% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56-0,84; p<0,001). Среди участников с низким содержанием ОХС добавление фолиевой кислоты к эналаприлу не повлияло на уменьшение риска (ОР 1,0; 95% ДИ 0,75-1,30; p=0,982).

Если полученные результаты подтвердятся в дальнейших исследованиях, повышенный уровень ОХС можно будет считать показанием к назначению препаратов фолиевой кислоты или основанием для рекомендации потребления продуктов с повышенным ее содержанием с целью первичной профилактики инсульта у пациентов с АГ, особенно не имеющих возможности получать статинотерапию (жители стран с низким уровнем дохода).

[Qin X., Li J. et al. Folic Acid Therapy Reduces the First Stroke Risk With Hypercholesterolemia Among Hypertensive Patients. Stroke. 47: 2805-2812, 11 Oct 2016.](#)

Амиселимод сокращает количество патологических очагов при рассеянном склерозе

Новый пероральный модулятор синглизин-1-фосфатных рецепторов амиселимод в 2 различных дозировках показал эффективность в лечении пациентов с активным рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC). При этом препарат не вызывал серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Исследование II фазы MOMENTUM с участием 415 взрослых пациентов с PPPC продемонстрировало, что прием амиселимода в дозе 0,2 или 0,4 мг 1 р/сут ассоциировался со значительным сокращением очагов накопления в ЦНС контраста гадолиния на T₁-изображениях магнитно-резонансной томографии (МРТ) спустя 24 нед лечения.

Участники исследования в возрасте 18-60 лет были рандомизированы в группы приема препарата в дозе 0,1 мг (n=105), 0,2 мг (n=103), 0,4 мг (n=104) или плацебо (n=103) 1 р/сут на протяжении 24 нед. МРТ проводилась ежемесячно. Среднее количество очагов накопления гадолиния спустя 8-24 нед терапии достоверно не отличалось между группой приема 0,1 мг препарата и группой плацебо (2,0 vs 1,6 соответственно). Однако у пациентов, получавших 0,2 и 0,4 мг амиселимода, количество контрастируемых очагов сократилось до 0 (р=0,002 и р=0,0003 соответственно). Кроме того, на фоне активной терапии отмечалось дозозависимое снижение соотношения заболеваемости (estimated incidence rate ratio – EIRR), что отражено в таблице.

Таблица. Результат лечения амиселимодом

Амиселимод	EIRR (95% ДИ)	P
0,1 мг/сут	0,53 (0,33-0,85)	0,008
0,2 мг/сут	0,39 (0,24-0,63)	0,0001
0,4 мг/сут	0,23 (0,14-0,38)	<0,0001

Спустя 24 нед лечения доля участников без очагов поражения увеличилась с 65 до 85% в группе 0,2 мг (р=0,0005) и с 67 до 91% в группе 0,4 мг (р<0,0001) и уменьшилась с 67 до 63% в группе плацебо. Количество очагов накопления гадолиния спустя 8-24 нед терапии достоверно не отличалось между группой приема 0,1 мг препарата и группой плацебо (2,0 vs 1,6 соответственно). Однако у пациентов, получавших 0,2 и 0,4 мг амиселимода, количество контрастируемых очагов сократилось до 0 (р=0,002 и р=0,0003 соответственно). Нежелательные явления, связанные с лечением, возникали с одинаковой частотой во всех группах. Наиболее распространенными среди них оказались головная боль (у 10% участников в каждой группе активной терапии vs 4% пациентов в группе плацебо) и назофарингит. Не зафиксировано существенного влияния препарата на частоту сердечных сокращений или вероятность развития сердечно-сосудистых патологий (4-8%). В группах приема амиселимода 0,1 и 0,2 мг имели место эпизод атриовентрикулярной блокады 2 степени и случай неустойчивой желудочковой тахикардии, однако нарушения протекали бессимптомно и не были признаны клинически значимыми.

Полученные результаты предполагают использование амиселимода в качестве потенциальной терапии не только PPPC, но и других иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, однако для окончательного подтверждения безопасности и эффективности препарата требуются испытания III фазы.

[Kappos L., Arnold D.L. et al. Safety and efficacy of amiselimod in relapsing multiple sclerosis \(MOMENTUM\): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. The Lancet, Vol. 15, N 11, p. 1148-1159, 16 Aug 2016.](#)

[Amiselimod May Decrease Lesions in Relapsing MS. Medscape, 15 Sep 2016.](#)

Подготовила **Дарья Коваленко**

Норадренергический парадокс и его значение при лечении депрессии и тревоги

Большое депрессивное расстройство (БДР) остается актуальной медико-социальной проблемой во всем мире. Анализ данных, полученных в глобальном исследовании бремени заболеваний в 2010 году, показал, что психические заболевания и злоупотребление психоактивными веществами занимают 7,4% в общей нозологической структуре болезней человечества, а одно только БДР в этой структуре имеет долю 40% (H.A. Whiteford, L. Degenhardt, J. Rehm et al., 2013).

Эра интенсивного поиска средств психофармакотерапии началась в 1950-х годах с открытия терапевтических свойств лития при биполярном расстройстве и хлорпромазина при шизофрении. В это же время были сделаны два революционных открытия, которые ознаменовали появление первых антидепрессантов. Первое из них состояло в том, что у ипрониазида, разработанного для лечения туберкулеза, обнаружилось неожиданное свойство улучшать настроение пациентов с этим заболеванием. Впоследствии именно ипрониазид стал первым антидепрессантом для клинического применения. Вторая находка – это имипрамин, «родственник» хлорпромазина по химической структуре, который изначально считали перспективным антипсихотиком, но в клинических исследованиях он проявил себя как эффективное средство от депрессии. При более детальном изучении обнаружилось, что ипрониазид ингибируетmonoаминоксидазу (MAO), а имипрамин блокирует обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина (F. Lopez-Munoz, C. Alamo, 2009). Оба механизма действия приводят к повышению концентрации, а значит, и синаптической активности указанных monoаминовых нейромедиаторов. Подавление активности транспортеров норадреналина и серотонина или ингибирование MAO увеличивает время, в течение которого эти трансмиттеры присутствуют в синаптической щели. Параллельно в исследованиях антигипертензивного препарата резерпина было показано, что он может вызывать депрессию посредством истощения биогенных аминов (G. Lemieux et al., 1956). В совокупности эти наблюдения легли в основу monoаминовой гипотезы происхождения депрессивного расстройства, согласно которой депрессия является результатом абсолютного или относительного дефицита норадреналина и серотонина (W.E. Bunney Jr., J.M. Davis, 1965; J.J. Schildkraut, 1965). Со временем monoаминовая гипотеза подвергалась пересмотру и была дополнена новыми сведениями об изменениях чувствительности норадреналиновых и серотониновых рецепторов, а также о возможной роли дофамина при депрессии (G.R. Heninger, P.L. Delgado, D.S. Charney, 1996; D.A. Slattery, A.L. Hudson, D.J. Nutt, 2004).

В настоящее время monoаминовая гипотеза остается базовой в представлениях о механизмах действия традиционных и новых препаратов для лечения БДР. Первые антидепрессанты – ингибиторы MAO и трициклические производные – кроме антидепрессивного действия проявляли множество побочных или нежелательных эффектов в результате взаимодействия с другими нейромедиаторными системами. В попытках избавиться от этих эффектов были разработаны «атипичные» ингибиторы обратного захвата monoаминов, а позже – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, например, флуоксетин, циталопрам), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН, например, атомоксетин, ребоксетин, и, наконец, смешанные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН, например, венлафаксин, дулоксетин, милнаципран, дезвенлафаксин). Представители группы СИОЗС (флуоксетин, флуоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам и эсциталопрам), действие которых

направлено на уменьшение обратного захвата серотонина и усиление серотонинергической трансмиссии, позволяют достигать значительных успехов при лечении БДР. Однако они недостаточно эффективны у некоторых пациентов. Более того, уменьшая проявления БДР, они могут оставлять пациентов с резидуальными симптомами, такими как расстройства сна, тревожность, нарушения когнитивных функций и боль (P. Blier, M. Briley, 2011; H.J. Conradi et al., 2011). Поэтому большой интерес вызывали публикации о том, что эти резидуальные симптомы в некоторых случаях уменьшаются при назначении препаратов класса ИОЗСН (P. Blier, M. Briley, 2011, 2013). Кроме того, сообщалось, что применение ИОЗСН в некоторых случаях позволяет переломить ситуацию при депрессии, резистентной к СИОЗС. Например, после переключения «неответчиков», принимавших флуоксетин, на терапию дулоксетином наблюдалось улучшение состояния (D.G. Rerahia et al., 2008). Эти наблюдения демонстрируют, что влияния только на трансмиссию серотонина может быть недостаточно для эффективной терапии БДР, и указывают на сложность взаимодействий между monoаминергическими системами, регулирующими настроение. В данном контексте важно подчеркнуть, что для реализации дополнительного терапевтического эффекта блокады обратного захвата норадреналина ИОЗСН следует назначать в достаточно высоких дозах.

С другой стороны, усиление центральной норадренергической активности может сопровождаться активацией нейросетей, ответственных за ощущения страха и тревоги. Соответственно, можно предположить, что вмешательства, усиливающие трансмиссию норадреналина, потенциально способны инициировать и поддерживать эти негативные эмоции. Существование такого механизма породило мнение среди некоторых клиницистов о том, что ИОЗСН и СИОЗН являются анксиогенными, по крайней мере, в начальной фазе терапии (S.M. Stahl, J. Mendels, G.E. Schwartz et al., 2002; P. Roy-Byrne, 2014). В то же время ИОЗСН широко применяются для лечения как депрессивных, так и тревожных расстройств, и не доказано, что эти препараты вызывают тревогу при условии правильной титрации доз. Это очевидное противоречие между усилением норадренергической трансмиссии и отсутствием клинического эффекта усиления тревоги получило название «норадренергический парадокс» (P. Blier, M. Briley, 2011).

Влияние норадренергических антидепрессантов на тревогу Обзор доказательной базы

Последний обзор на эту тему опубликовали в марте 2016 года A. Montoya и соавт. Ученые проанализировали основные базы исследовательских данных в поисках ответа на вопрос, способны ли популярные представители классов СИОЗН и ИОЗСН вызывать или усиливать тревогу при лечении пациентов с различными диагнозами, особенно БДР и тревожными расстройствами. В обзор включали все рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучалось влияние терапии на проявления тревоги с применением валидированных методик оценки (шкал и опросников) или упоминалось усиление тревоги при лечении БДР и других расстройств

у взрослых пациентов (18–65 лет). В центре внимания были СИОЗН и ИОЗСН: атомоксетин, ребоксетин, милнаципран, дезипримин, нортриптилин, венлафаксин, дезвенлафаксин, дулоксетин и др. В результате было найдено 52 исследования, удовлетворяющих критериям поиска. Девять из них были посвящены лечению БДР, в остальных изучалась терапия тревожных расстройств, включая генерализованное тревожное расстройство (ГТР), социальное, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и соматоформные расстройства. По данным исследований, терапия некоторыми препаратами класса ИОЗСН не только не сопровождается усилением тревоги в ходе лечения БДР, но и эффективна в терапии широкого спектра тревожных расстройств. Особенно многочисленными являются доказательства терапевтических эффектов венлафаксина.

Венлафаксин

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным исследований венлафаксин в дозах от 37,5 до 225 мг/сут постоянно демонстрировал превосходство над плацебо по влиянию на симптомы тревоги по шкале НАМА и другим критериям у пациентов с ГТР или тревогой в рамках БДР. В краткосрочных (8 нед) и долгосрочных (28 нед) исследованиях на фоне приема венлафаксина улучшились как общие оценки по шкале НАМА, так и оценки отдельных аспектов тревожного поведения. В дозах 150 и 225 мг венлафаксин достоверно улучшал индивидуальные оценки психического компонента тревоги и чувства напряжения по шкале НАМА (J.T. Haskins et al., 1998). Достоверная положительная динамика наблюдалась также по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и шкале тревоги Кови. При наблюдении сроком до 1 года рецидивы, определяемые по шкале НАМА как оценка ≥16 баллов, достоверно чаще возникали в группе плацебо, чем в группе венлафаксина: 53,7 против 9,8% соответственно ($p<0,001$) (K. Rickels et al., 2010).

По данным исследования A.J. Gelenberg и соавт. (2000) длительностью 6 мес, в котором венлафаксин назначали для лечения ГТР, частота терапевтического ответа в группе венлафаксина составила 69% по сравнению с 42–46% в группе плацебо ($p<0,001$). При долгосрочном наблюдении положительная динамика по шкале НАМА сопровождалась улучшением социального функционирования пациентов (P. Boyer et al., 2004).

В некоторых исследованиях венлафаксин сравнивали с другой активной терапией. В рандомизированном исследовании у пациентов с ГТР 8-недельная терапия венлафаксином (75–225 мг/сут) и эсциталопрамом (10–20 мг/сут) улучшала общие оценки по шкале НАМА, однако только в группе венлафаксина изменения были статистически достоверными по сравнению с плацебо ($p<0,05$) (A. Bose et al., 2008). Согласно данным двух других исследований венлафаксин достоверно превосходил буспирон при лечении ГТР по критериям шкал HADS и НАМА (J.R. Davidson et al., 1999; J.T. Haskins et al., 1998). У пациентов с БДР и коморбидной тревогой эффект венлафаксина достоверно превышал эффект флуоксетина при оценке по шкале НАМА (P.H. Silverstone et al., 1999). В нескольких плацебо-контролируемых

исследованиях венлафаксин улучшал настроение у пациентов с депрессией по рейтинговой шкале депрессии Гамильтонса (HAMD), а также снижал оценку тревоги по шкале НАМА у пациентов с коморбидной тревогой или при использовании в условиях первичной практики у пациентов с соматоформными расстройствами (J.P. Feighner et al., 1995; J.P. Feighner et al., 1998; K. Kroenke et al., 2006).

В условиях общей практики у пациентов с БДР венлафаксин превзошел имипрамин по критериям рейтинговой шкалы социальной адаптации (Social Adjustment Rating Scale) (Y. Leclerc et al., 1997). Как венлафаксин, так и имипрамин улучшали настроение, что показали оценки по рейтинговой шкале депрессии Монтгомери-Асберг и шкале общего клинического впечатления (CGI). Кроме того, терапия венлафаксином сопровождалась положительными оценками по шкалам CGI и опроснику социальной фобии у пациентов с социальным тревожным расстройством (M.R. Liebowitz et al., 2005), а также улучшала исходы в аспектах социального функционирования и работоспособности (K. Rickels et al., 2004). Исследования с участием пациентов с ПТСР подтвердили, что терапия венлафаксином, как и препаратами сравнения из класса СИОЗС – сертралином и пароксетином, снижает гипервозбудимость центральной нервной системы (ЦНС), положительно влияет на такие аспекты ПТСР, как повторное переживание травматического опыта, избегание и эмоциональное оцепенение (J. Davidson et al., 2006).

Венлафаксин проявил эффективность при лечении панического расстройства в двух больших исследованиях (M.H. Pollack et al., 2007). В первом 653 пациента с паническим расстройством с или без агорафобии рандомизировали в 4 группы: 1) венлафаксин в дозе 75 мг/сут; 2) венлафаксин 225 мг/сут; 3) пароксетин 40 мг/сут; 4) плацебо. Длительность терапии составляла 12 нед. Во втором исследовании 664 пациента с таким же диагнозом принимали 75 или 150 мг венлафаксина, 40 мг пароксетина или плацебо также в течение 12 нед. В обоих исследованиях исключалось участие пациентов с первичным диагнозом депрессии или ГТР. Первичным критерием эффективности лечения был процент пациентов, которые избавились от панических атак. Вторичные исходы включали изменения по шкалам тяжести панического расстройства (PDSS) и НАМА, уменьшение частоты панических атак и проявлений тревоги ожидания (по шкале паники и тревоги ожидания – Panic and Anticipatory Anxiety Scale). Венлафаксин достоверно пре-восходил плацебо во всех дозах по первичному критерию эффективности и по большинству вторичных критериев, так же, как и типичный представитель СИОЗС пароксетин. Более того, в дозе 225 мг/сут венлафаксин даже превзошел пароксетин при сопоставлении процента пациентов, избавившихся от панических атак, а также улучшения по PDSS.

Заслуживают внимания результаты рандомизированного исследования M.H. Pollack и соавт. (2014). В нем пациентов с социальным тревожным расстройством, которые плохо отвечали на терапию сертралином, переводили на прием венлафаксина (225 мг/сут), оставляли на сертралине с добавлением клоназепама или на сертралине с добавлением плацебо. В результате и венлафаксин, и сертралин + плацебо обеспечивали сопоставимую частоту терапевтического ответа (46%), определяемого как оценка по LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) $\leq 50\%$. Не наблюдалось случаев усиления тревоги по шкалам LSAS или НАМА.

Дулоксетин

Аналогичным образом в нескольких исследованиях у пациентов с ГТР было показано, что дулоксетин также улучшает оценки тревоги по шкалам HAMA или HADS (M. Rynn et al., 2008; W.Y. Wu et al., 2011). В двух исследованиях дулоксетин в дозе 60 мг/сут служил препаратом сравнения при изучении нового антидепрессанта мультимодального действия – вортиоксетина в лечении пациентов с БДР и ГТР (J.P. Boulenger et al., 2014; A.R. Mahableshwarkar et al., 2014). Терапия дулоксетином сопровождалась достоверным снижением (то есть улучшением) оценок по шкале HAMA у пациентов с депрессией и коморбидной тревогой. У пациентов с ГТР дулоксетин в отличие от вортиоксетина достоверно превзошел плацебо по первичной конечной точке эффективности – уменьшению оценок по шкале HAMA, а также по вторичному критерию – шкале HADS. В обеих популяциях пациентов не сообщалось о случаях усиления тревоги, хотя на второй неделе после отмены дулоксетина как минимум 10% пациентов испытывали ухудшение симптомов, включая нервозность, тревогу, ажитацию и инсомнию.

Атомоксетин

В небольшом 10-недельном исследовании у 27 пациентов с социальным тревожным расстройством СИОЗН атомоксетин в режиме гибкого дозирования (40-100 мг/сут) не продемонстрировал достоверного эффекта в отношении тревоги при оценке по LSAS. Частота терапевтического ответа в группах атомоксетина и плацебо составила 21 и 33% соответственно (L.N. Ravindran et al., 2009). Таким образом, эффективность атомоксетина в лечении социального тревожного расстройства не доказана, однако и о случаях усиления тревоги на фоне терапии этим препаратом также не сообщалось.

Ребоксетин, дезипримин и кломипрамин

Подобно атомоксетину ребоксетин относится к СИОЗН, то есть проявляет преимущественно норадренергическое действие. В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании длительностью 8 нед у 42 пациентов с паническим расстройством терапия ребоксетином привела к достоверному уменьшению частоты панических атак и симптомов фобии по сравнению с группой плацебо (M. Versiani et al., 2002). Анализ девяти исследований у пациентов с БДР, проявляющих признаки коморбидной тревоги, ажитации и инсомнии, выявил достоверное пре-восходство ребоксетина над плацебо по влиянию на эти симптомы (S.M. Stahl et al., 2002).

Терапия дезипримином и кломипрамином в рамках перекрестного исследования также достоверно сокращала частоту панических атак и улучшала поведенческие оценки по некоторым шкалам тревоги (Y. Sisson et al., 1999). В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с паническим расстройством с или без агорафобии в результате лечения дезипримином достоверно уменьшилась частота панических атак, улучшились оценки тревоги по шкале HAMA и глобальные оценки фобии (R.B. Lydiard et al., 1993).

Обсуждение и выводы

Предположение об анксиогенном действии ИОЗН и СИОЗН вытекает из современных представлений о роли норадреналина при стрессе и тревоге. В экспериментах стресс и тревога ассоциировались с усиленным высвобождением норадреналина, особенно в гипоталамусе, миндалине и синем пятне (locus coeruleus) (M. Tanaka et al., 2000). Нейроны синего пятна гиперактивны в состоянии тревоги. Оттуда возбуждение передается в миндалину, которая ответственна за формирование ощущений опасности, тревоги и страха. Норадренергические проекции в гипоталамус, неокортекс и мозжечок также происходят почти исключительно из синего пятна. Стимуляция паравентрикулярных ядер гипоталамуса активирует гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, что обеспечивает мобилизацию резервов организма в ответ на стресс и тревогу. Более того, повышенная активность

гипоталамуса приводит к дальнейшей стимуляции норадренергических отделов мозга, и таким образом замыкается круг циркуляции тревоги (K. Itoi, N. Sugimoto, 2010).

С другой стороны, норадреналин играет важную роль в реализации высших корковых функций. Когнитивные функции находятся в обратной U-образной зависимости от норадренергической активности в префронтальной коре (ПФК). Для оптимального функционирования ПФК необходимы умеренные уровни норадреналина, активирующие α2-рецепторы и усиливающие предпочтительные входящие сигналы. В состояниях сонливости или усталости вы-свобождение норадреналина в ПФК снижается. А при стрессе избыток норадреналина активирует α1- и β-адренергические рецепторы, приводя к коллапсу функционирующих нейросетьей и нарушениям рабочей памяти (A.B. Hains, A.F. Arnsten, 2008).

Сомнения в безопасности препаратов, обладающих эффектом усиления норадренергической передачи в ЦНС, не подкрепляются данными доказательной медицины. Обзор исследований,

в которых анксиогенные или анксиолитические эффекты могли быть объективно измерены стандартизированными клиническими инструментами, не подтвердил потенциала усиления тревоги. Ни в одном из 52 рандомизированных контролируемых исследований терапия препаратами класса ИОЗН или СИОЗН с разной степенью селективности в отношении норадреналиновой передачи не приводила к усугублению проявлений тревоги у пациентов с депрессивными, тревожными и соматоформными расстройствами. Анксиолитические свойства обнаружены даже у «чистых» ингибиторов обратного захвата норадреналина – атомоксетина и ребоксетина.

Норадренергический парадокс может быть объяснен сложностью взаимодействий между норадренергическими ядрами и серотонин- и дофаминергическими отделами в аспектах регуляции функций гипоталамуса и коры головного мозга. Высвобождение норадреналина из норадренергических терминалей аксонов может регулироваться дофаминергическими, серотонинергическими, а также пресинаптическими α2-авторецепторами. Более того, разные подтипы

дофаминергических и серотонинергических рецепторов являются возбуждающими или ингибирующими. Поэтому изменения в экспрессии определенного типа рецепторов и/или доступности соответствующего ему нейромедиатора могут быть скорректированы компенсаторными изменениями в остальных трансмиттерных системах (B.P. Guiard et al., 2008).

Для практики можно сделать один важный вывод: **усилення норадренергіческої трансмісії при використанні препаратів з груп ИОЗН або СИОЗН у пацієнтів з депресивними чи тревожними расстройствами являється безпосереднім і не приводить до появлення чи усилення тревоги.** Более того, некоторые из упомянутых препаратов с норадренергической активностью проявляли выраженный и клинически значимый анксиолитический эффект. Наиболее полная доказательная база эффективности при тревожных, фобических, соматизированных расстройствах, а также в отношении коморбидной тревоги при БДР накоплена в настоящее время для венлафаксина.

Подготовил Дмитрий Молчанов



ВЕЛАКСИН® Європейський антидепресант подвійної дії

Унікальний дозозалежний ефект¹

Достовірне зниження рівня тривоги вже з першого тижня лікування²

Більш ефективний ніж СІЗЗС при лікуванні депресії³

Хороша переносимість⁴

Прийом препарату 1 раз на добу

Велаксин® – препарат першого вибору для лікування депресії і тривоги в міжнародних і українських протоколах по психіатрії

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Супутнє застосування з інігібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інігібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (AT 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.С. № UA/3580/02/01-03. **Виробник.** Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol 12, Suppl 1:20–29 (2000). 2. Khan A. et all 1998 «The use of Venlafaxine in the treatment of Major Depression and Major Depression associated with anxiety: a dose-response study». 3. Bauer M, Tharmanathan P al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172–85. 4. Pollack et al, Depress Anxiety 2007;24 (1):1–14

Представництво «ЕГІС ФАРМАСЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS

С.Г. Бурчинский, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Возможности мембранопротекции при хронической ишемии головного мозга

Современный этап развития медицины характеризуется дальнейшей актуализацией неврологической патологии как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. Важнейшую роль в структуре заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) играют сосудистые поражения – как острые, так и хронические. При этом важно подчеркнуть, что подавляющее большинство (до 90%) сосудистых заболеваний головного мозга относятся к хроническим нарушениям мозгового кровообращения или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) и, в частности, представляют дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ).

Несмотря на отсутствие термина «дисциркуляторная энцефалопатия» в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), упомянутый диагноз традиционно широко используется в отечественной неврологии. Под ДЭ подразумевается состояние, обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения, которое проявляется прогрессирующими многоочаговыми нарушениями функций головного мозга. Именно ДЭ имеет наибольшее клиническое значение, и именно на примере ДЭ можно рассмотреть базовые нейрофармакологические подходы к терапии ХИГМ в целом.

Результатом сочетанных мембранных, нейромедиаторных, нейрометаболических и сосудистых нарушений при ДЭ является ведущий симптомокомплекс на ранних стадиях заболевания, включающий когнитивные расстройства и микроорганическую симптоматику. При прогрессировании заболевания возникают двигательные расстройства, резкое ослабление памяти, появляются преходящие церебральные сосудистые кризы, то есть симптомы, существенно ограничивающие трудоспособность и социальную адаптацию. В дальнейшем возможно развитие экстрапирамидного синдрома, различных грубых очаговых поражений, приводящих к инвалидизации больных, а также сосудистой деменции.

В итоге ведущими задачами фармакотерапевтического воздействия при ХИГМ являются, с одной стороны, применение соответствующей

лечебной стратегии в максимально ранние сроки, а с другой – направленное влияние на нейрональные мембранны и нейромедиаторный дисбаланс как ключевые звенья развития патологического процесса. При этом если стратегия коррекции энергетического дефицита и регуляции мозгового кровотока является на сегодня достаточно хорошо разработанной, а препараты нейрометаболического и вазотропного типа действия широко представлены в арсенале современных нейрофармакологических средств, то с выбором инструментов направленного мембранопротекторного и нейромедиаторного влияния дело обстоит значительно сложнее.

Единственным на сегодняшний день препаратором с направленным специфическим мембранопротекторным действием и одновременно с непосредственным активирующим влиянием на процессы холинергической передачи в ЦНС является цитиколин.

Цитиколин в настоящие времена можно назвать одним из наиболее популярных и известныхнейропротекторов, однако в отечественной неврологии он в большей мере используется как инструмент терапии острого ишемического инсульта, при этом его потенциал при хронических нарушениях мозгового кровообращения еще остается в значительной степени недооцененным.

Как известно, цитокин является естественным метаболитом биохимических процессов в организме, то есть не является для него чужеродным химическим соединением – ксенобиотиком, как большинство лекарственных средств.

Он представляет собой мононуклеотид – холинцитидиндифосфат. В организме цитоколин распадается на цитидин и холин – физиологические соединения, из которых в ЦНС ресинтезируется цитоколин-5-дифосфохолин – один из важнейших компонентов биологических реакций в организме.

Фосфолипиды – ведущий структурный и функциональный компонент «скелета» нейрональной мембраны, в значительной степени определяющий ее физиологические функции: транспорт ионов, деятельность мембраносвязанных ферментов, рецептор-эффекторных реакций и т.д. При ишемии головного мозга отмечается снижение содержания фосфолипидов в мозге, причем лимитирующими звеньями в этом процессе служат как ослабление биосинтеза, так и в основном усиление деградации фосфатидилхолина за счет активации ведущего фермента кatabолизма фосфолипидов – фосфолипазы А2. Цитоколин эффективно предотвращает развитие упомянутых реакций за счет активации биосинтеза фосфатидилхолина и ослабления активности фосфолипазы А2, что способствует нормализации активности $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATF}$ -азы и активации энергетических процессов в нейронах.

Совсем недавно выявленным компонентом механизма действия цитиколина является профилактика развития феномена эксайтотоксичности, в частности блокада вызванной ишемией активации выброса глутамата, играющего ведущую роль в деструкции нейрональных мембран и развитии процессов апоптоза. Кроме того, цитиколин стимулирует обратный захват глутамата, то есть обладает комплексным разносторонним действием, направленным на снижение активной синаптической концентрации данного медиатора.

Наконец, уникальной характеристикой цитоколина как мембранопротектора является стабилизация содержания кардиолипина – основного компонента внутренних митохондриальных мембран, на который не влияют другие нейропротекторы. За счет данного эффекта достигается нормализация энергетического потенциала нейрона, поскольку митохондрии являются чувствительными даже к минимальному дефициту кислорода.

В итоге свойства цитиколина как специфического мембранопротектора нехарактерны ни для одного из лекарственных средств, применяющихся в комплексной терапии ХИГМ, и уже по этому заслуживают особого внимания.

Не менее значимыми представляются и холин- и дофаминергические нейромедиаторные механизмы действия данного препарата.

Сегодня считается доказанным, что наблюдаемое при хронической ишемии снижение процессов биосинтеза, высвобождения и рецепторного связывания ацетилхолина является одним из ведущих механизмов нарушений памяти и когнитивных функций в рамках ДЭ. Снижение концентраций ацетилхолина при ишемии отмечается во многих регионах ЦНС, однако особенно выраженно – в структурах лимбико-ретикулярного комплекса, в частности в гиппокампе – ключевом регионе ЦНС с точки зрения реализации когнитивных функций.

Учитывая наличие молекулы холина в составе цитоколина и дефицит данного предшественника ацетилхолина в условиях ишемии, логично выглядит благоприятное воздействие цитоколина на когнитивное функционирование именно за счет активации холинергической системы путем увеличения синтеза ацетилхолина.

путем увеличения синтеза ацетилхолина.

Также выявлены возможности цитиколина активировать биосинтез фермента тирозингидроксилазы – ключевого фактора биосинтеза дофамина. Исходя, с одной стороны, из мембранных связанный локализации данного фермента в ЦНС, а с другой – из роли дофамина в реализации когнитивных функций, данный факт позволяет дополнить «портрет» мультимодальных эффектов цитиколина в отношении когнитивной сферы, свойственный только данному препарату.



С.Г. Бурчинский

В итоге цитиколин с точки зрения клинико-фармакологических эффектов представляется ценным компонентом комплексной терапии ХИГМ. Особенно актуально в данной ситуации доказанное выраженное влияние цитиколина на когнитивное функционирование при наличии как сосудистого, так и нейродегенеративного механизмов патологического процесса. Цитиколин продемонстрировал высокую эффективность при сосудистых когнитивных нарушениях, а также при сосудистой и смешанной формах деменции. У данного препарата выявлены свойства улучшать память, ориентацию и способности к обучению, повышать общительность и уровень самооценки, то есть благоприятно влиять на интегральный показатель качества жизни, что находит свое отражение в показателях шкал Sandoz (SCAG) и Mini Mental (MMSE) при упомянутых формах патологии. Например, показатели шкалы SCAG у пациентов, получавших цитиколин в течение 5 нед, улучшились на 80%, а в группе, получавшей стандартную терапию, — на 73% (различие достоверно). При этом эффективные дозы цитиколина составляют 500–1000 мг/сут, а курс лечения — от 20 дней до 2 мес.

Наконец, существенными преимуществами цитиколина при ХИГМ следует назвать его высокий уровень безопасности и хорошую сочетаемость практически со всеми препаратами нейровазотропного типа действия. Цитиколин не вызывает каких-либо системных холинергических реакций даже при длительном приеме в больших дозах. Из побочных эффектов изредка (в пределах 3-5%) выявляются небольшие диспепсические расстройства, слабость, легкая гипотензия. В рамках достаточно обширного клинического опыта применения цитиколина не зафиксировано случаев отказа от лечения в связи с непереносимостью или развитием побочных эффектов, что свидетельствует о высокой степени комплаенса при лечении данным препаратом. Кроме того, при назначении цитиколина в условиях вынужденной полипрагмазии, являющейся неизбежной при ХИГМ, важным преимуществом следует признать тот факт, что данный препарат не является ксенобиотиком, а содержит природные физиологически активные вещества, служащие компонентами естественных метаболических процессов в организме.

из препаратов цитиколина на отечественном фармацевтическом рынке следует отметить препарат Нейродар от компании Амакса Фарма (Amaxa Pharma), Великобритания, в силу следующих его преимуществ:

- ющих его преимуществ.

 - 1) максимальные гарантии соблюдения стандартов качества одного из ведущих европейских производителей;
 - 2) максимальное разнообразие дозовых и лекарственных форм: парентеральная (500 или 1000 мг цитиколина в виде цитиколина натрия в 1 ампуле 4 мл) и пероральная (таблетки 500 мг цитиколина в виде цитиколина натрия);
 - 3) возможность обеспечения максимального комплаенса в процессе терапии, особенно важного в условиях длительного применения в рамках

как ХИГМ;
4) экономическая доступность.

В заключение следует отметить, что термин «мембранопротекция», все чаще звучащий сегодня в неврологии, максимально полно соответствует именно свойствам и возможностям цитоколина (Нейродара). В связи с этим целесообразным представляется максимальное расширение сферы использования данного препарата при различных клинических формах и вариантах течения ХИГМ, а также отработка различных курсовых и дозовых схем с целью оптимизации фармакотерапии одной из ведущих форм патологии в неврологической практике.

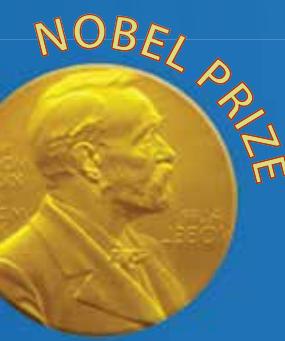
Список литературы находится в редакции.

76

№ 1 • Березень 2017 р.

Потужне знеболювання¹

- ✓ Швидкий початок дії²
- ✓ Покращений профіль безпеки³
- ✓ Ефективний баланс^{4,5}
- ✓ 1 раз на добу⁶



Технологія “Хазяїн-Гість”
отримала Нобелівську премію!⁷

БРЕКСІН®

Піроксикаму-бетадекс
(β-циклодекстрин), таблетки

Склад: таблетка містить піроксикаму-бетадексу (β-циклодекстрину) 191,2 мг, що еквівалентно 20 мг піроксикаму; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль пречелатинізований; натрію крохмаль-глікозид (тип А); магній стеарат; кремнієвий діоксид колoidalний; кросповідан.

Допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль пречелатинізований; натрію крохмаль-глікозид (тип А); магній стеарат; кремнієвий діоксид колoidalний; кросповідан.

Зберігати в орігінальній упаковці при температурі не вище 25 °C, в недоступному для дітей місці.

За рецепт.

Способ застосування та дози: дивись Інструкцію для медичного застосування.

Рец. №UA/4636/01/01

10 таблеток

Chiesi

AMAXA

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Брексін. Склад: дюча речовина: ріохісам; 1 таблетка містить піроксикаму-бетадексу 191,2 мг, що еквівалентно 20 мг піроксикаму; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль пречелатинізований; натрію крохмаль-глікозид (тип А); магній стеарат; кремнієвий діоксид колoidalний; кросповідан. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група: Нестероїдні протизапальні та пропреревматичні засоби. Код ATX M01A_01. Клінічні характеристики. Показання. Симптоматичне лікування: - остеоартриту; -ревматоїдного артриту; -хвороби Бехтерева (анкілозуючого спондилоартриту). Протипоказання. Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних та пропреревматичних засобів (перехресячість), у яких останнє викликало прояві астми, крапивників, ринту, або набряку Квінке. Підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжних речовин, попередніх шкірних реакціях (незалежно від ступеня тяжкості) у відповідь на застосування піроксикаму та інших нестероїдних протизапальних та пропреревматичних засобів (НППЗ), інших лікарських засобів. Наявність в анамнезі шлунково-кишкових виразок, кровотеч та перфорацій. Шлунково-кишкові розлади, які призводять до кровотечі, такі як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Кроні, рак шлунково-кишкового тракту або дивертикуліт в анамнезі. Виразка у стадії загострення, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту або шлунково-кишкової кровотечі. Одночасне застосування з іншими НППЗ, включаючи селективні ЦОГ-2 інгібтори і ацетилсаліцилкову кислоту у болезнях склерозивих дозах. Одночасне застосування з антикоагулянтами. Попередні серозні алергічні реакції будь-якого типу на лікарські засоби, особливо шкірні реакції, такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Порушення кровотворення. Геморагічний діатез. Цереброваскулярні або інші види активної кровотечі. Тяжка ниркова та печінкова недостатність. Тяжка серцева недостатність. Спосіб застосування та дози. Таблетки необхідно ковтати не розжувуючи, під час або одразу після прийому їх, запиваючи достатньою кількістю води. Дорослим. Максимальна рекомендована добра доза становить 20 мг. Рекомендується у якості початкової дози і в якості підтримуючої дози приймати 20 мг 1 раз на добу. Рекомендована доза може бути знижена до 10 мг (половина таблетки), залежно від ефекту лікування. Таблетки підлягають розподілу для індивідуального підбору доз. Побічні реакції можна звести до мінімуму, застосовуючи мінімальну ефективну дозу впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Виробник. Кезі Фармацевтиci С.п.а., Італія/Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italy. Місцезнаходження: Via Палермо, 26/A, 43122, Парма, Італія/Via Palermo, 26/A, 43122, Parma, Italy. Заявник. Кезі Фармацевтиci С.п.а., Італія/Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austria. Р.П. в Україні № UA/4636/01/01 від 18.02.2015. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Посилання: ¹ Riccieri V, Spadaro A, Zoppini A. Use of the piroxicam-cyclodextrin complex in osteoarthritic diseases: a controlled study vs diclofenac sodium. Archivio di Medicina Interna 1990; 42(3/4): 189-199. ² У порівнянні з ін'єкційним піроксикамом. Michelacci M, Boscarino G, Acerbi D et al. Analgesic effect and pharmacokinetics of a piroxicam betacyclodextrin oral formulation in post-surgical pain. A controlled study vs an injectable piroxicam formulation. Clin Trials J 1990; 27(3): 176-186. ³ Woodcock BG, Acerbi D, Merz PG, Rietbrock S, Rietbrock N. Supermolecular inclusion of piroxicam with beta-cyclodextrin: pharmacokinetic properties in man. Eur J Rheumatol Inflamm. 1993;12(4):12-28. ⁴ Mattar J and Lemmel EM. Focus on in: Ammatory diseases and pain treatment. 1997; 1(2): 14-18. ⁵ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med. 2011 Sep;8(9): e1000657. Banerjee R, Chakraborty H, Sarkar M. Host-guest complexation of oxicam NSAIDs with beta-cyclodextrin. Biopolymers. 2004 Nov;75(4):355-65. ⁶ Chiesi Product Information Sheet. Р.П. в Україні № UA/4636/01/01 від 18.02.2015.

ОКТАГАМ® 5%

Імуноглобулін
людини для
внутрішньовенного
введення

Гармонія життя

- Доведена переносимість¹
- Бездоганна клінічна ефективність²
- Надійна вірусна інактивація³
- Ретельний відбір донорів³
- Світовий досвід застосування³
- Кімнатна температура зберігання⁴

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Октагам. Склад: дюча речовина: immunoglobulins normal human; 1 мл розчину для ін'єкції містить загального білка 50 мг (в тому числі імуноглобулюн G (IgG*) не менше 95%); допоміжні речовини: мальтоза, октоксинол (тритон X-100), три-n-бутил фосфат, імуноглобулін А (IgA), вода для ін'єкцій. *Розподіл підкласів імуноглобулюнів G (IgG): IgG1 - прибл. 60 % IgG2 - прибл. 32 % IgG3 - прибл. 7 % IgG4 - прибл. 1 % Лікарська форма. Розчин для ін'єкції. Основні фізико-хімічні властивості: рідкий, прозорий, безбарвний або легка опалесценційний розчин. Фармакотерапевтична група: імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. Код ATХJ06B A02. Показання. Замісна терапія: Синдроми первинного імунодефіциту, такі як: вроджена агаммаглобулінємія гіпогаммаглобулінємія; загальний варіабельний імунодефіцит; тяжкий комбінований імунодефіцит; синдром Віскота-Олдрічна. Мієома або хронічна лімфатична лейкемія з тяжкою вторинною гіпогаммаглобулінємією та рецидивуючими інфекціями. Вроджений СНІД у дітей, які мають рецидивуючі інфекції. Імуномодулююча терапія Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпур (ITP) у дітей, або дорослих при високому ризику кровотечі або перед операцією, для коригування числа тромбокітів. Синдром Гена-Барре. Хвороба Кавасакі. Алогенетична трансплантація кісткового мозку. Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 25 °C. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Захистити від світла. Через можливість бактеріальної контамінації будь-яку кількість залишку препарату потрібно утилізувати. Категорія відпуску: За рецепт. Виробник: 1. ОКТАФАРМА Фармацевтика. Продуктіонс, м.Бух, Австрія/ОСТАРФАРМА Pharmazeutika Produktionsges. м.Бух, Austria. 2. ОКТАФАРМА С.А.С., Франція/ОСТАРФАРМА S.A.S, France. 3. ОКТАФАРМА А Б, Швеція/ОСТАРФАРМА AB, Sweden. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: 1. Оберлаєрштрассе 235A-1100, Відень, Австрія/Oberlaer Strasse 235 A - 1100, Vienna, Austria. 2. 72 рю до Маршал Фоч, 67380 Лінгольштейм, Франція/72 rue du Marechal Foch, 67380 Lingolsheim, France. 3. Елерсваген, 40, Стокгольм, 112 75, Швеція/Elersvagen 40, Stockholm, 112 75, Sweden. Р.П. в Україні № UA/13905/01/01 від 09.09.2014. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Посилання: ¹ Debés et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(9):1038-47; ² Ochs et al. J Clin Immunol 2004;24(3):309-14; ³ Supple 15:S115-9; ⁴ Octagam Data on File 2013; ⁵ Octagam 5% Summary of Product Characteristics.

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

Церебрум композитум Н – биорегуляционный подход в терапии психоневрологических расстройств

Фармакотерапия психоневрологических расстройств остается сложной задачей по целому ряду причин. В каждом отдельном случае приходится тщательно взвешивать вероятность пользы и вреда планируемой психофармакотерапии [2]. Также с патогенетической точки зрения традиционно используемые группы лекарственных средств (ЛС) не способствуют восстановлению процессов саморегуляции и саногенеза, что не позволяет достигать более качественных и долговременных результатов лечения. Как показал многолетний клинический опыт, улучшить данные аспекты психофармакотерапии позволяет биорегуляционный подход [3, 11, 12]. К ЛС, оказывающим биорегуляционный эффект на метаболические процессы в центральной нервной системе (ЦНС) и ее функционирование, относится комплексный биорегуляционный препарат (КБП) Церебрум композитум Н (раствор для инъекций). Состав и механизмы действия принципиально отличают его от традиционных ноотропных ЛС [1, 3], а показания препарата охватывают спектр заболеваний нервной системы как функционального, так и органического происхождения.

В обзоре представлены результаты клинических исследований, в том числе диссертационных работ, по применению КБП Церебрум композитум Н при различных психоневрологических расстройствах.

Постоянное увеличение числа расстройств, одним из основных проявлений которых является снижение или нарушение высших психических (когнитивных) функций различного генеза, стимулирует поиск ЛС, способных восстанавливать или компенсировать нарушенные возможности [1]. Фармакологическая терапия психических расстройств, наряду с несомненными достижениями, вынуждена решать проблемы нежелательных явлений, трудно курабельных осложнений, формирования резистентности, где в каждом случае необходимо взвешивать вероятность пользы и вреда психофармакотерапии [2]. Сложными задачами остаются: труднодоступность многих ЛС для ЦНС при неповрежденном гематоэнцефалическом барьере, недостаточная изученность патогенеза многих заболеваний, трудность одновременного учета всех его звеньев. Несовместимость отдельных ЛС, побочные действия и различная индивидуальная чувствительность к ним пациентов также сужают область их применения. Побочные эффекты ограничивают применение ЛС у пациентов пожилого возраста, беременных и кормящих женщин, детей, особенно маленьких [3]. Сильная сторона общепринятой психофармакотерапии – обеспечение быстрого и выраженного эффекта за счет блокирующих или заместительных эффектов, однако эти принципы воздействия не направлены на устранение дисрегуляции (восстановление нарушенных процессов саморегуляции). В связи с этим актуально применение биорегуляционного подхода. Именно патогенетическая биорегуляционная терапия с использованием КБП дает возможность устраниить дисрегуляционные нарушения. Она помогает оптимизировать традиционную терапию – улучшить эффективность и переносимость. А в ряде случаев может быть применена самостоятельно [3, 11, 12].

К ЛС, оказывающим биорегуляционный эффект на метаболические процессы в ЦНС, относится КБП Церебрум композитум Н. Благодаря наличию в составе сверхмалых доз компонентов он имеет небольшое количество противопоказаний и побочных эффектов [1, 3]. Кроме ноотропного, оказывает метаболическое, психотропное, антидепрессивное и антипротекторное действия. Дополнительно отмечаются иммуномодулирующий, спазмолитический, гемостатический и венотонизирующий эффекты. В целом Церебрум композитум Н оказывает регулирующее действие на все функции ЦНС. Данный спектр действия Церебрум композитум Н возможен благодаря свойствам и сочетанию входящих в его состав 26 компонентов растительного, минерального и животного происхождения [3]. Сбалансированный состав препарата обеспечивает активацию метаболизма мозговой ткани, оптимизирует деятельность ряда органов и систем, стимулируя процессы регенерации, активируя детоксикационные функции печени, проявляя спазмолитическую активность [1]. Потенцированные

экстракты из органов (Cerebrum suis, Embryo suis, Нераг suis, Placenta suis) активируют reparative процессы в ЦНС. Также действие Церебрум композитум Н направлено на предотвращение артериосклеротических нарушений кровообращения, вызывающих ослабление деятельности мозга, что особенно часто наблюдается у пациентов пожилого возраста [9].

С точки зрения В. Фразе (1999, Германия), основным местом биохимического приложения КБП, в том числе Церебрум композитум Н, является внеклеточный матрикс, где целевая точка приложения – информационный обмен, осуществляемый цитокинами. Так автор объясняет феномен глубокого воздействия КБП на систему связей и реакций, объединяющую такие компоненты, как ЦНС, иммунная, эндокринная системы и психическая сфера [1].



В своей диссертационной работе доктор медицинских наук С.Е. Фурсов (1999, Россия) с помощью компьютеризированной электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявил, что вызванные Церебрум композитум Н видоизменения электрических процессов наступают даже раньше, чем перестройка клинической симптоматики; они многообразны и захватывают различные зоны мозга [1, 4].

В рамках диссертационной работы доктора медицинских наук С.В. Панюшкиной (2000, Россия) было исследовано влияние Церебрум композитум Н на обмен катехоламинов через анализ ЭЭГ-коррелятов обмена мозговых аминов. Установлено, что препарат усиливает катаболизм катехоламинов, чем объясняется его психоактивирующий эффект. Также он оказывает холинолитическое действие, следствием чего являются антипаркинсонический и тимолептический эффекты. Автор считает, что Церебрум композитум Н сочетает в себе свойства очень мягкого нейролептика, корректора нейролептических осложнений и антидепрессанта [1, 5].

В работе Г.А. Зубовского и соавт. (2001, Россия) продемонстрировано, что терапия пациентов с энцефалопатией препаратом Церебрум композитум Н приводила к отчетливому увеличению значений межполушарных когерентностей с приближением к регионарным характеристикам здорового мозга. Обследование пациентов включало клиническое неврологическое обследование, нейропсихологическое и электрофизиологическое исследования с анализом внутренних полушарий и межполушарной когерентности (ЭЭГ). Наиболее заметное улучшение было установлено для функций подкорковых структур энцефального уровня, а также внутренних полушарий показателей, что свидетельствовало об увеличении корково-подкоркового взаимодействия. Подчеркнуто, что под влиянием лечения Церебрум композитум Н уменьшается ирритация коры, снижается выраженность пароксизмальных форм активности, нормализуется корковая ритмика [1, 6].

Иммунологические исследования препарата Церебрум композитум Н были проведены профессором В.И. Головкиным (2002, Россия) у больных с рассеянным склерозом (РС). Он установил, что препарат следует отнести к иммуноактивным средствам, вызывающим как иммунный ответ, так и десенсибилизацию иммунокомпетентных клеток к специальному антигену. Общее реактивирующее действие автор связывает с присутствием нозодов* и наличием минеральных и растительных компонентов. Под влиянием лечения произошло прекращение иммунологического воспаления и реакции иммунокомпетентных клеток на миelinовые антигены. Автор рекомендует назначение препарата при обострениях РС у лиц молодого возраста с выявленной реакцией на мозгоспецифические белки и воспалительной реакцией крови [1, 7].

К. Кюстерманн (1997, Германия) отметил, что терапия за счет детоксикации и активации обмена веществ может вызвать улучшение. Так, при лечении пациентов с болезнью Альцгеймера препаратом Церебрум композитум на четвертой-пятой неделе наблюдалось улучшение самочувствия, способность к счету и абстрактно-логическому мышлению [8].

Согласно данным мультицентрового исследования М. Вайзера и Ш. Ценнера (1995, Германия) с участием 731 пациента препарат Церебрум композитум Н показан при нарушениях функций головного мозга, для предотвращения атеросклеротических нарушений, вызывающих ослабление деятельности мозга; при первом истощении, ослаблении памяти, атеросклерозе, депрессии, состоянии после сотрясения головного мозга. Для анализа результатов данных использовалась шкала-опросник. Наибольшая эффективность была отмечена при состояниях после сотрясения головного мозга (98% результатов были оценены как хорошие и отличные), при депрессиях (91%), первом истощении (95%), состояниях возбуждения (более 90%), вегетативной дистонии (более 95%). Терапевтический эффект препарата многокомпонентен и близок к эффектам нейрометаболических, ноотропных препаратов [1, 3, 9].

Н.А. Князева, Т.П. Бугаева (2001, Россия) исследовали действия Церебрум композитум Н на клинические, психологические, реоэнцефалографические показатели состояния больных с неглубокими невротическими и неврозоподобными нарушениями органического генеза. В результате было отмечено улучшение самочувствия и настроения, повышение активности, инициативности, физической работоспособности, уменьшение и исчезновение головокружений, головных болей,

* Нозоды – препараты, приготовленные гомеопатическим методом из патологически измененных органов (или частей органов), а также из убитых культур различных микроорганизмов либо продуктов распада органов или жидкостей тела, патологических возбудителей.

вегетативной лабильности. Церебрум композитум Н улучшал показатели кратковременного запоминания и умственной работоспособности [10].

В работах Г.М. Румянцевой и соавт. (2012, Россия) по изучению препарата Церебрум композитум Н отмечено улучшение внимания (в 70% случаев), улучшение запоминания и отставленного воспроизведения (в 80% случаев), увеличение темпа деятельности при выполнении корректурной пробы (в 100% случаев), большая мотивация к выполнению задания. Влияние на прояснение сознания и восстановление интеллектуально-мнестических функций было также отмечено у больных, по различным причинам перенесших длительную гипоксию мозга [1, 2, 3].

В ходе исследования с участием пациентов с нейроциркуляторной дистонией (Н.А. Агаджанян и соавт., 2003) было отмечено значительное влияние Церебрум композитум Н на все составляющие синдрома: боли в сердце, головные боли, головокружения, нарушения дыхания. Авторы связывают положительный эффект с нормализацией процессов перекисного окисления липидов и активизацией антиоксидантной защиты. Клинические изменения в когнитивной сфере выражались в уменьшении растянутости, более активном участии в диалоге, улучшении памяти [1, 13].

Наличие холинолитического компонента в действии Церебрум композитум Н объясняет его эффективность в лечении осложнений нейролептической терапии, которые встречаются у более чем 50% больных [1, 14]. Поскольку наиболее распространенные центральные холинолитики вызывают побочные эффекты и патологическую зависимость, то появление препаратов нейрометаболического действия, способных эффективно воздействовать на указанные осложнения, особенно важно для психиатрической практики. В работе Г.М. Румянцевой и соавт. (2000, Россия) исследованы больные с выраженными побочными эффектами нейролептической терапии длительностью 20 дней. Авторы отметили, что эффект терапии при внутримышечном введении Церебрум композитум Н наступает через несколько дней, при внутривенном — в день инъекции. Наиболее значимые изменения наступили в проявлениях

мышечной скованности, амими, гиперкинезах, троморе, акатизии, изменении походки. Больные стали двигательно активнее, оживилась мимика, уменьшилась маскообразность, редуцировались вегетативные проявления [1, 14].

Ряд исследователей отмечают «быстрые» и «медленные» эффекты Церебрум композитум Н (А.С. Авединова, 1998, Россия). Уже в первую неделю терапии снижаются показатели тревожности и отмечается выравнивание аффективного фона [1]. Медленно наступающие эффекты Церебрум композитум Н: антипаркинсоническое действие, лечение нейролептических осложнений психофармакотерапии, влияние на акинето-гипертонический синдром. Они проявляются, как и антидискинетическое действие Церебрум композитум Н на оральные автоматизмы или окулогирные кризы, к концу второй-третьей недели [1, 3].

Таким образом, Церебрум композитум Н [1-10, 13]:

- обладает всеми свойствами ноотропа, но с биорегуляционными эффектами, что позволяет оптимизировать стандартные схемы лечения;
- используется как при легких тревожных и астенических нарушениях, так и при значительно более глубоких и плохо курабельных задержках умственного развития, нейролептических осложнениях и атрофических процессах;
- применяется как в составе комплексной терапии, так и самостоятельно.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Полная информация о препарате и полный перечень возможных побочных эффектов указаны в инструкции по медицинскому применению препарата.

Церебрум композитум Н, р-р для инъекций: Р.С.: UA/7791/01/01 от 07.03.13. Состав: Acidum phosphoricum D10, Aconitum napellus D6, Aesculus hippocastanum D4, Ambra grisea D10, Anamirta cocculus D4, Arnica montana D28, Bothrops lanceolatus D10, Cerebrum suis D8, Cinchona pubescens D4, Conium maculatum D4, Embryo totalis suis D10, Gelsemium sempervirens D4, Hepar suis D10, Hyoscyamus niger D6, Kalium bichromicum D8, Kalium phosphoricum D6, Magnesium phosphoricum D10, Manganum phosphoricum D8, Medorrhinum Nosode D13, Placenta totalis suis D10, Ruta graveolens D4, Selenium D10, Semecarpus anacardium D6, Strychnos ignatii D8, Sulfur D10, Thuja occidentalis D6. Побочные действия: в редких случаях возможны реакции гиперчувствительности, включая кожные высыпания, изменения в месте введения.

Производитель: «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ», Германия.

Література

1. Румянцева Г.М. Церебрум композитум Н: особенности действия и применения препарата (аналитический обзор) // Биологическая медицина. — 2015. — № 2. — С. 44-56.
2. Румянцева Г.М., Степанов А.Л. Роль комплексных гомеопатических препаратов в терапии психических расстройств: показания, динамика, эффективность // Биологическая медицина. — 2012. — № 1. — С. 42-50.
3. Шамугия Б.К., Тимошков М.В. Современные аспекты применения комплексных биологических препаратов в неврологии // Therapia. — 2013. — № 4 (79). — С. 62-64.
4. Фурсов С.Е. Применение сверхмалых доз лекарственных средств в восстановительной терапии иммунологических и психоневрологических расстройств: Автореф. д-ра мед. наук. — М., 1999.
5. Панюшкина С.В. Электроэнцефалографические закономерности динамики нейромедиаторных процессов у больных с невротическими расстройствами: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М.: НИИ общей и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, 2000. — 48 с.
6. Зубовский Г.А., Холодова Н.Б. и др. Электроэнцефалографическая оценка результатов лечения методом гомеопатии участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Биологическая медицина. — 1996. — № 1. — С. 4-6.
7. Головкин В.И. Некоторые показания и противопоказания к назначению препарата Церебрум композитум при рассеянном склерозе // Биологическая медицина. — 2002. — № 1. — С. 49-52.
8. Кюстерманн К. Клинические проявления болезни Альцгеймера и существующие терапевтические подходы ее лечения // Биологическая терапия. — 1997. — № 2. — С. 40-41.
9. Вайзер М., Ценнер Ш. Церебрум композитум — результаты мультицентрического обследования на 731 пациенте // Биологическая медицина. — 1995. — № 1. — С. 35-40.
10. Князева Н.А., Бугаева Т.П. Церебрум композитум Н в лечении астенических расстройств. Материалы научно-практической конференции. — М., 2001. — С. 29-32.
11. Клименко В.Г. Основные положения патогенетического биорегуляционного подхода в общей терапевтической практике // Биологическая терапия. — 2013. — № 1. — С. 8-11.
12. Ван Брандт Б., Хайнс Х. Регуляторная блокада: определение, значение и терапия // Биологическая медицина. — 2006. — № 2. — С. 4-5.
13. Агаджанян Н.А., Краюшкин С.И., Марьяновский А.А., Радыш И.В., Коротеева Т.В., Кодуя Л.С., Панов А.А. Эффективность применения комплексных гомеопатических препаратов в лечении нейроциркуляторной дистонии // Биологическая медицина. — 2003. — № 2. — С. 24-31.
14. Румянцева Г.М., Левина Т.М., Дроздов Э.М., Яковенко А.М., Перевертова К.А., Марголина В.Я. Лечение осложнений психофармакотерапии комплексными гомеопатическими препаратами // Биологическая медицина. — 2000. — № 2. — С. 23-28.

3

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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

Архів з 2003 року

Соціальна педіатрія та паліативна допомога дітям в Україні: сучасний стан і найближчі перспективи

24 лютого на базі Кіровоградської дитячої обласної лікарні відбулася конференція з актуальних питань соціальної педіатрії, хоспісної та паліативної медицини. У заході взяли участь педіатри, сімейні лікарі, лікарі-неврологи, психіатри, які надають допомогу дітям, а також фахівці з паліативної медицини.

Директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України (м. Київ) Володимир Юрійович Мартинюк представив план упровадження в Україні концепції соціальної педіатрії. Він зазначив, що останніми роками на державному рівні зроблено важливі кроки на шляху реалізації міжнародних стандартів допомоги дітям з обмеженням життєдіяльності та їхнім родинам.



Постановою Верховної Ради України № 96-VIII від 13.01.2015 р. «Про Рекомендації парламентських слухань на тему: «Освіта, охорона здоров'я та соціальне забезпечення дітей з порушеннями психофізичного розвитку: проблеми та шляхи їх вирішення» ухвалено рішення «розробити концептуальні засади розвитку соціальної педіатрії як міждисциплінарної галузі, завданням якої є оформлення життєвого простору дитини в суспільстві з урахуванням стану її здоров'я». Кабінет Міністрів України видав розпорядження № 590-р від 23.08.2016 р. «Про затвердження плану заходів з виконання у 2016 році Загальнодержавної програми «Національний план дій щодо реалізації Конвенції ООН про права дитини».

Упровадження Концепції соціальної педіатрії сприятиме вирішенню нагальних проблем дитини з обмеженням життєдіяльності, її заходи розроблено з використанням мультидисциплінарного підходу та низки міжпрофільних методик із питань педіатрії, епідеміології, психології і психології розвитку, неврології і неврології розвитку, психіатрії, наркології та економіки здоров'я.

Концепція має на меті подальше вдосконалення чинної системи реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності з визначенням пріоритетних напрямів, серед яких, зокрема: запобігання виникненню інвалідизуючої патології у дітей; формування єдиного реабілітаційного простору навколо дитини з інвалідністю та її родини; створення відповідно до міжнародних стандартів системи комплексної медико-соціальної реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності, яка забезпечить надання кваліфікованої медичної допомоги, адекватної інклузії в освітнє середовище, ранньої профорієнтацію.

До першочергових заходів реалізації концепції належать:

1. Затвердження і впровадження в Україні сучасної Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ) і Концепції біопсихосоціальної моделі хвороби.

2. Створення Міжвідомчої координаційної ради з питань комплексної медико-соціальної реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності (центральна, обласні).

2а. Забезпечення контролю за дотриманням законодавства щодо виконання Конвенції ООН про права дитини, Конвенції ООН про права інвалідів та інших міжнародних актів із цих питань під час розроблення проектів нормативно-правових актів, програм, планів, стратегій та інших документів.

2б. Створення в регіонах єдиного реабілітаційного простору (реабілітаційного паспорта, єдиної бази даних пацієнтів).

2в. Підготовка нормативної бази для акредитації реабілітаційних закладів різного відомчого підпорядкування — як державного, так і недержавного секторів.

2г. Реформування системи експертної оцінки ступеня обмеження життєдіяльності та встановлення інвалідності у дітей відповідно до біопсихосоціальної моделі хвороби та шкальної оцінки порушень функцій і структур організму згідно з МКФ.

2г. Уdosконалення форм індивідуальних програм реабілітації дітей-інвалідів у частині «Реабілітаційні заходи та їх реалізація».

3. Затвердження на рівні МОЗ України ефективних профілактических заходів, спрямованих на запобігання формуванню інвалідності в дітей та поглибленню її ступеня.

За. Забезпечення масового скринінгу новонароджених на фенілкетонурію та гіпотиреоз, адреногенітальний синдром, муковісцидоз. Розширення скринінгових програм новонароджених на метаболічні захворювання, хромосомну та генну патологію відповідно до європейських стандартів із включенням галактоземії, порушення окислення жирних кислот, порушень обміну карнітину, органічних ацидурий та інших станів.

3б. Розроблення й упровадження уніфікованого протоколу скринінгу розвитку дітей у системах МОЗ, Міністерства соціальної політики, Міністерства освіти і науки із зауваженням громадських організацій з метою практичної реалізації послуг раннього втручання.

3в. Розроблення й упровадження уніфікованого клінічного протоколу «Профілактика, діагностика, лікування та реабілітація новонароджених та дітей раннього віку з преперинатальним гіпоксичним ушкодженням нервової системи».

4. Уdosконалення системи кадрового забезпечення в галузі реабілітації та організації соціального обслуговування дітей з обмеженням життєдіяльності.

4а. Підготовка таких фахівців, як лікар фізичної та реабілітаційної медицини, фізичний терапевт, ерготерапевт.

4б. Практичне навчання новим методикам реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності на базі ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України».

5. Розширення науково-методичного та інформаційного забезпечення системи комплексної медико-соціальної реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності, що передбачає розроблення науково-методичних матеріалів щодо створення єдиного реабілітаційного простору, інклузивного й інтегративного навчання, ранньої профорієнтації та соціально-побутової адаптації.

6. Здійснення заходів для вдосконалення медичної складової комплексної реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності.

6а. Розроблення та затвердження нормативно-правової бази щодо вдосконалення роботи реабілітаційних установ системи охорони здоров'я.

6б. Відкриття центрів (відділень) паліативної допомоги дітям.

6в. Реформування будинків дитини МОЗ України.

6г. Практичне впровадження затверджених МОЗ України моделей реабілітації дітей, стандартів, уніфікованих клінічних протоколів надання реабілітаційної допомоги дітям, які були розроблені на засадах доказової медицини.

6г. Розроблення єдиних міжвідомчих підходів до оцінки ефективності медичної реабілітації в реабілітаційних закладах та установах під час їх ліцензування та акредитації.

7. Здійснення заходів щодо вдосконалення психолого-педагогічної складової комплексної реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності.

7а. Уdosконалення законодавчого врегулювання суспільних відносин, пов'язаних із реалізацією прав дітей з обмеженням життєдіяльності на освіту будь-якого рівня і відповідно до їхніх здібностей і можливостей, спрямованих на набуття на-вичок самообслуговування, підготовки до праці та сімейного життя.

7б. Уdosконалення системи підготовки педагогічних пра-цівників завдяки запровадженню спеціальних навчальних програм, у тому числі щодо медичної складової комплексної реабілітації дітей для педагогів у системі післядипломної медичної освіти.

7в. Уdosконалення роботи психолого-педагогічних консультацій щодо формування консультивативних висновків відповідно до принципу інклузії та усвідомлення того, що кожна дитина має потенціал для свого розвитку незалежно від тяжкості порушень або обмежень.

8. Ужиття заходів для вдосконалення соціальної складової комплексної реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності.

8а. Модернізація соціальних послуг для дітей з обмеженням життєдіяльності з метою вжиття комплексних заходів для запобігання інституціалізації дитини в інтернатні заклади.

8б. Напрацювання нормативно-правової бази (стандартів якості соціальних послуг) під час виконання індивідуальної програми реабілітації дитини з інвалідністю (соціальний патронаж).

8в. Уdosконалення механізму забезпечення дітей з інвалідністю технічними та іншими засобами реабілітації.

9. Уdosконалення системи залучення громадськості до розроблення управлінських рішень у сфері реабілітаційних послуг і контролю за їх реалізацією.

9а. Проведення інформаційних кампаній із підвищення обізнаності громадськості щодо питань інвалідності з метою посилення поваги до прав і гідності осіб з інвалідністю.

9б. Розгляд нормативних засад участі волонтерів щодо забезпечення опіки, піклування, надання реабілітаційних та освітніх послуг дітям з обмеженням життєдіяльності.

9в. У співпраці з батьківськими спілками створення та зміцнення послуг раннього втручання (сімейно-центральної терапії) для дітей з обмеженням життєдіяльності з метою запобігання дитячій інституціалізації.

9г. Висвітлення в засобах масової інформації прикладів позитивного досвіду досягнення дітьми з інвалідністю повноцінної соціалізації.

Реалізація концепції сприятиме:

- створенню базисних передумов для реального посилення державної політики у сфері забезпечення прав дітей з інвалідністю та їх соціальної захищеності. Зокрема, прикореню практичного впровадження в Україні п. 1 статті 23 Конвенції ООН про права дитини, п. 1 статті 7 Конвенції ООН про права інвалідів та рекомендацій Комітету ООН із прав дитини 2011 р., внесених за результатами розгляду 3-ї та 4-ї Національної доповіді України про реалізацію положень ООН про права дитини;

- підвищенню ефективності реабілітаційних послуг дітям з обмеженням життєдіяльності та їхнім родинам за рахунок створення системи комплексної реабілітації з використанням медичних, соціально-психологічних, освітніх, правових, економічних, адміністративних заходів як основного засобу інтеграції їх у суспільство;

- запровадження стандартів якості надання комплексних медико-соціальних послуг дітям з обмеженням життєдіяльності, критеріїв оцінювання якості відповідно до МКФ;

- реформуванню сектору забезпечення послугами дітей з обмеженням життєдіяльності та їхніх родин відповідно до принципів доступності, раннього втручання, універсальності, безперервності та комплексного підходу. Пацієнти повинні мати право обирати своїх постачальників послуг на основі їх географічного розташування, якості реабілітаційної допомоги, професіоналізму фахівців;

- реальному вдосконаленню профілактичних заходів, спрямованих на запобігання формуванню інвалідності в дітей;

- забезпеченням всеохоплюючої інклузії в освітніх середовищах дітей з обмеженням життєдіяльності з метою отримання рівних прав на освіту, оволодіння професією та працевлаштування;

- покращенню фінансування програм, напрямів та заходів, пов'язаних зі створенням належних умов життєдіяльності дітей з інвалідністю та їхніх родин;

- допомозі у запобіганні дитячій інституціалізації та її зменшенню, ліквідації практики направлення дітей з інвалідністю в спеціалізовані дитячі заклади для постійного перебування;

- виявленню, усуненню та унеможливленню дискримінації за ознакою інвалідності;

- зауваженню представників громадськості для участі в підвищенні рівня поінформованості населення про особливі потреби дітей з обмеженням життєдіяльності та їхніх родин;

- продовженню міжнародного співробітництва у сфері реалізації прав і задоволення потреб дітей з обмеженням життєдіяльності.

На рисунку 1 подано модель взаємодії різних рівнів комплексної медико-соціальної реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності в рамках Концепції соціальної педіатрії.

Ще одна доповідь В.Ю. Мартинюка була присвячена питанням імплементації Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстремної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дітей».

Метою Уніфікованого клінічного протоколу «

Доктор медичних наук, професор кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) Раїса Олександровна Моісеєнко розповіла про стан надання допомоги дітям із рідкісними (орфанними) захворюваннями в Україні.



Згідно з офіційним визначенням МОЗ України орфанним називають захворювання, яке постійно прогресує, стає причиною скорочення життя або інвалідності людини та поширеність якого серед місцевого населення не перевищує показник 1:2000.

Наказом МОЗ України № 778 від 27.10.2014 р. затверджено перелік орфанних захворювань, до яких увійшли такі групи:

1) рідкісні ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин;

2) рідкісні хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму (апластичні анемії, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпур, вроджені дефіцити факторів згортання крові тощо);

3) рідкісні розлади психіки та поведінки (синдром Ландау-Клеффнера, синдром Ретта, синдром Турсетта);

4) рідкісні хвороби нервової системи (хорея Гентінгтона, спастична кривошия, спінальна м'язова атрофія тощо);

5) рідкісні хвороби системи кровообігу (первинна легенева гіпертензія, хвороба Мойамоїа тощо);

6) рідкісні хвороби шкіри та підшкірної клітковини (набутий бульозний епідермоліз, дискоїдний червоний вовчак, підгострий шкірний червоний вовчак тощо);

7) рідкісні вроджені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії;

8) рідкісні хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (хвороба Рейтера, псоріатична артропатія, ювенільний ревматоїдний артрит, гранулематоз Вегенера тощо);

9) деякі рідкісні інфекційні та паразитарні хвороби (хвороба Лайма, цистицеркоз центральної нервової системи тощо);

10) рідкісні новоутворення.

Фінансування з державного бюджету закупівлі ліків та спеціальних продуктів дієтичного харчування для дітей з орфанними захворюваннями останніми роками зростає:

— у 2013 р. — за 10 нозологічними формами (хвороба Гоше, фенілкетонурія, гіпофізарний нанізм, синдром Шерешевського-Тернера, мукополісахаридоз 1, 2 та 3 типу, гемофілія А, В, хвороба Вілебранда, муковісцидоз, деякі онкологічні захворювання, первинний імунодефіцит) на загальну суму понад 367 млн грн;

— у 2015 р. — за 13 нозологічними формами, з них перераховані вище плюс хвороби Помпе, Фабрі, гіперфенілаланін-немія, на загальну суму понад 700 млн грн;

— у 2016 р. — за 15 нозологічними формами, з них перераховані вище плюс бульозний епідермоліз («люди-метелики») та легенева гіпертензія, на загальну суму понад 1 млрд грн.

Головними установами з діагностики та лікування орфанних захворювань в Україні є Центр метаболічних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДІТ» (м. Київ) і Харківський спеціалізований медико-генетичний центр.

Із 1998 р. в Україні запроваджено рутинний скринінг новонароджених у пологових стаціонарах із діагностики таких рідкісних захворювань, як фенілкетонурія, і з 2012 р. — на муковісцидоз. Створено асоціації сімей, що мають хворих на фенілкетонурію, муковісцидоз, хромосомні хвороби. У 2014 р. відбувся I Всеукраїнський з'їзд орфанних хворих.

У другій частині доповіді Р.О. Моісеєнко описана ще одна нагальна потреба — створення системи паліативної допомоги дітям.

Згідно із сучасним визначенням паліативна допомога — це не лише догляд за невиліковно хворими у термінальній стадії. У більш широкому розумінні — це підхід, що дає змогу поліпшити якість життя пацієнтів та їхніх родин, що зіткнулися з проблемами, пов'язаними з небезпечним для життя захворюванням, шляхом запобігання та полегшення страждань завдяки ранньому виявленню, ретельній оцінці й лікуванню болю та інших фізичних симптомів, а також наданню психосоціальної та духовної підтримки (доповідь Секретаріату Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 67-ма Сесія ВООЗ, А67/31, 4 квітня 2014 р.).

Асоціація з питань дітей, які мають загрозливі для життя захворювання або термінальні стани, а також їхніх родин (Association for Children with life-threatening or terminal Conditions and their Families) визначила чотири групи захворювань і станів у дітей, які потребують паліативної допомоги.

• **Група 1.** Захворювання, що загрожують життю і для яких існують лікувальні заходи, але при цьому існує ймовірність, що вони можуть виявитися неефективними (наприклад, пухлини).

• **Група 2.** Можлива терапія, яка збільшує тривалість життя, однак прогноз для пацієнта несприятливий (наприклад, муковісцидоз).

• **Група 3.** Прогресуюче протягом багатьох років захворювання без можливості ефективного лікування, виключно паліативна терапія (наприклад, лейкодистрофія, спінальна м'язова атрофія 1 типу).

• **Група 4.** Тяжке неврологічне порушення, як правило, не прогресуюче, проте несприятливий прогноз зумовлений ускладненнями (апалічний синдром тощо).

Роль і місце паліативної допомоги за різних сценаріїв розвитку захворювання представлена на рисунку 2.

В Україні створено законодавчу базу паліативної допомоги. Так, стаття 35-4 Закону України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення надання медичної допомоги» (від 07.07.2011 р.) визначає паліативну допомогу як вид медичної допомоги. Проте наявна мережа хоспісів та відділень паліативної допомоги орієнтована здебільшого на дорослих хворих із термінальними стадіями онкологічних захворювань і забезпечує менше половини від реальних потреб. За розрахунками, паліативної допомоги потребують від 8 до 16 тис. дітей, хоча регіони повідомляють інформацію про потребу на рівні 300 дітей. В орієнтовній структурі захворюваності дітей у системі паліативної допомоги злоякіні новоутворення посидають лише близько 8%, решта — це вроджені вади (44%), неонатальні стани (30%), хвороби нервової системи (12%).

Р.О. Моісеєнко озвучила принципи розбудови паліативної допомоги дітям. Серед них, зокрема, мультидисциплінарний характер допомоги, доступність 24 години й 7 днів на тиждень, якість, гуманність, безкоштовність для родин, спадкоємність, співпраця державних, громадських організацій із наданням паліативної допомоги дітям та їхнім родинам.

Особливістю паліативної допомоги дітям є різноманітність можливих організаційних моделей. Відділення паліативної допомоги краще створювати на базі багаторівнівих дієтичних стаціонарів. Визнані бригади паліативної допомоги можуть працювати при центрах паліативної допомоги дітям, дієтичних стаціонарах або при центрах первинної медико-санітарної допомоги. На базі діючих будинків дитини бажано створювати реєсси — групи цілодобового перебування тяжкохворих дітей, які дають змогу батькам хоч трохи перепочити.

Важливою складовою паліативної допомоги є знеболення. Наразі завершується робота з підготовки настанов та клінічного протоколу щодо знеболення у дітей. Зареєстровано низку препаратів для знеболення, які можна застосовувати під час надання паліативної допомоги, у тому числі таблеткований морфін, пластір. Спрошено порядок виписки рецептів на наркотичні засоби. Опрацьовується можливість закупівлі препаратів для знеболення у дітей на рівні МОЗ України.

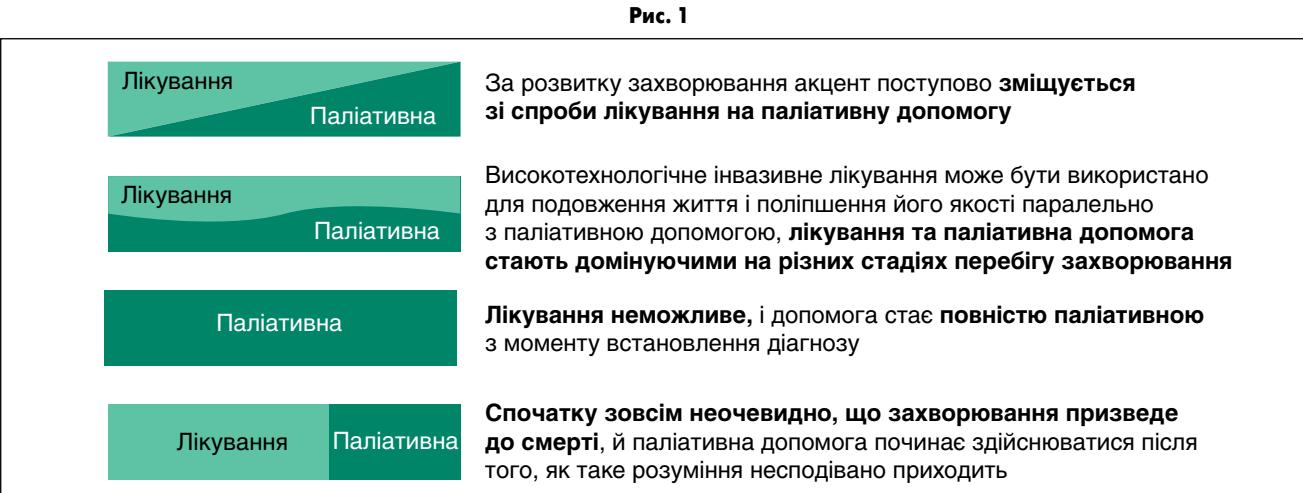
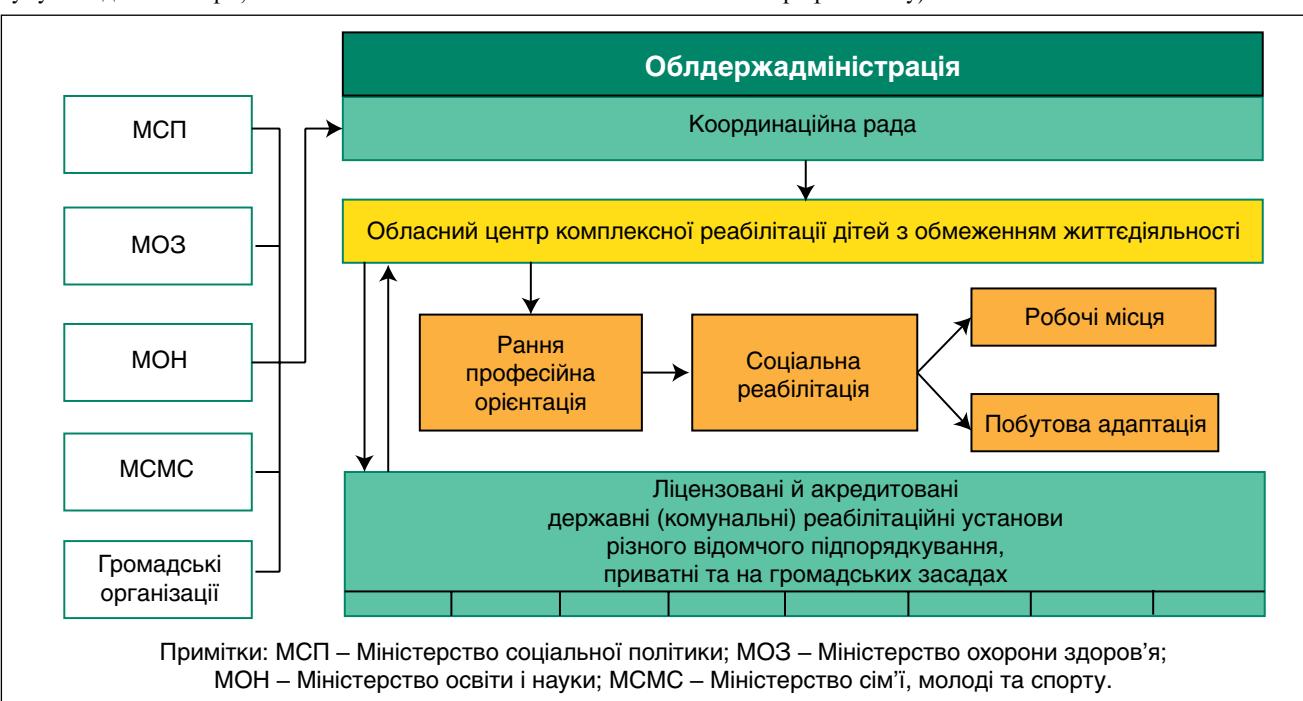
Розвиток паліативної допомоги ініціює та координує Всеукраїнська громадська організація «Українська ліга сприяння розвитку паліативної та хоспісної допомоги», яку було створено в грудні 2010 р. (голова правління — Василь Князевич). За роки своєї діяльності ліга реалізувала низку успішних проектів, зокрема щодо розроблення нормативно-правових документів із розвитку системи паліативної допомоги та забезпечення адекватним знеболенням паліативних пацієнтів, упровадження навчальних програм до- та післядипломної підготовки різних категорій працівників медичних і соціальних структур, які залучені до надання паліативної допомоги населенню. У співпраці з Національною медичною академією післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика виходить журнал «Реабілітація та паліативна медицина».

Коментуючи питання створення системи паліативної допомоги в Україні, В.Ю. Мартинюк наголосив на тому, що паліативна допомога — не синонім симптоматичного лікування чи інтенсивного догляду. В широкому розумінні — це комплексна допомога командою у складі лікаря, медичної сестри, психолога, спеціального педагога, юриста, соціального працівника, церкви, волонтерів, що забезпечує створення якісного менеджменту з догляду за паліативним хворим у домашніх умовах та спеціальних центрах паліативної допомоги.

Фахівець описав можливу модель центру паліативної допомоги дітям. Це стаціонар на 4-10 ліжок з окремими сестринськими постами на одного-два пацієнти, із забезпеченням можливості проведення інтенсивної терапії та реанімаційних заходів. Разом із тим слід чітко відрізняти паліативний центр від етапу реанімаційної допомоги й відділення для хронічних пацієнтів. У штаті центру має працювати лікар із кваліфікацією в галузі паліативної допомоги (лікар-анестезіолог, педіатр, невролог, лікар загальної практики). Специфіка роботи потребує від учасників команди паліативної допомоги особливих професійних якостей: компетентності, злагодженості дій, особливої міри уваги, відкритості та співчуття. Головні умови ефективності роботи центру паліативної допомоги дітям — це довіра родини та навчання батьків методикам медико-соціальної допомоги дитині.

Створення в Україні ефективної системи паліативної та хоспісної допомоги має не лише медичне, а й важливе суспільно-політичне значення як умова для гідного завершення земного життя невиліковних хворих та культурна складова становлення цивілізованої нації.

Підготував Дмитро Молчанов



Відкритий лист.

Звернення до Міністерства охорони здоров'я України

Згідно з наявними повідомленнями в Україні на диспансерному психіатричному обліку зареєстровано 1,7 мільйона хворих (<http://dnpr.com.ua/content/v-ukraine-uvelichilos-kolichestvo-psihicheski-bolnyh>). Інші дані свідчать, що близько 80% громадян, які потребують психіатричної допомоги, лікуються самостійно чи неофіційно (http://gazeta.ua/ru/articles/life/_v-ukraine-okolo-6-millionov-psihicheski-bolnyhlyudej/359476), тобто вказане число насправді може бути істотно вищим. Okрім названої категорії хронічних хворих, є велика кількість осіб, які потребують короткотривалої заспокійливої, седативної чи снодійної терапії.

Водночас для лікаря-практика не є новиною, що процес забезпечення аптек та лікарень психотропними препаратами має багато вад, і це обмежує доступ пацієнтів до сучасного седативного чи снодійного лікування. Тому максимально швидка імплементація європейських стандартів у галузі національного виробництва та забезпечення населення засобами заспокійливої, седативної та снодійної дії є актуальним завданням.

Цим листом хочемо звернути увагу на критичну невідповідність підходів до дозування валеріани лікарської між європейськими та вітчизняними стандартами.

Препарати валеріани — один із найдавніших інструментів фармакотерапії, який не втратив своєї актуальності. Початок використання кореня валеріани в медицині припадає на античні часи. Так, у працях Діоскорида рекомендовано використання сухого подрібненого кореня валеріани чи його відварів за болісних менструацій, труднощів із сечовиділенням і захворювань печінки. Сучасні традиції застосування кореня валеріани беруть свій початок у медичних трактатах від початку XIX століття. У працях італійського доктора Чаміззо (1781-1831) наведено рекомендації з використання кореня валеріани як спазмолітичного засобу й при захворюваннях, що супроводжуються лихоманкою. Німецький лікар Вейтц (бл. 1800) рекомендував валеріану як спазмолітик, особливо ефективний при «конвульсіях, епілепсії, судомах, істеричних припадках і нервовій лихоманці». Доктор Хагер (Пруссія, 1873/74) також приводив подібний список показань. Проти-спазматичну й протиістеричну дію кореня валеріани підкреслював і німецький лікар Драгендорф (1898).

Із тих пір проведено велику кількість досліджень кореня валеріани й одержуваних із нього екстрактів, причому починаючи з другої половини 80-х років минулого століття більшу частину цих досліджень виконували з урахуванням канонів доказової медицини.

В усіх працях, що дійшли до нас із минулих століть, рекомендовано застосування кореня валеріани у досить високих дозах — від 0,5 до 5 г порошку, отриманого в результаті подрібнення сухого кореня рослини.

Відомі такі рекомендації до використання кореня валеріани в чинних фармакопеях різних країн:

А) Угорська фармакопея (VI видання, том III, 1967):

- спиртова настоянка валеріани (1:5, 70% етиловий спирт), разова доза — 200-500 mg;
- подрібнений у порошок сухий корінь валеріани, разова доза — 0,5-1 g;

Б) 25-те видання Екстра фармакопеї Мартіндейла (1967):

- сухий екстракт валеріани, разова доза — 60-300 mg;
- проста настоянка валеріани, виготовлена шляхом мацерації рослинної сировини з 60% етиловим спиртом; разова доза — 4-8 ml;

В) Британська фармакопея фітопрепаратів (1976):

- сухий подрібнений корінь валеріани, разова доза — 0,3-1 g;

• проста настоянка валеріани (1:8, 60% етанол), разова доза — 4-8 ml;

Г) аналогічні дози рекомендують французькі офіційні органи (French Competent Authority).

Більшість наукових публікацій, представлених у 80-90-ті роки минулого століття в Німеччині, пропонують такі підходи до дозування (Haffner, Schultz, Schmid, Braun. Normdosen gebrauchlicher Arzneistoffe und Drogen. 8. Auflage edt. R. Braun, Stuttgart, 1991):

• подрібнений висушений корінь валеріани, разова доза — 2,5 g;

• рідкий екстракт валеріани (2:1, 60% етанол), разова доза — 2 ml;

• сухий екстракт кореня валеріани, разова доза — 500 mg;

• настоянка валеріани проста, разова доза — 5 ml.

Регламентування використання препаратів валеріани в США сягають початку ХХ століття, проте з тих пір вони не скасовані й не переглянуті Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських препаратів США (FDA). Наприклад, «Матерія медика» Сайреса (Sayre's Materia Medica, USA, 1917) пропонує такі підходи до дозування:

• подрібнений висушений корінь валеріани, разова доза — 1-4 g;

• настоянка валеріани 20%, разова доза — 2-4 ml.

Наведені приклади підходів до дозування, прийняті в західних країнах, підтверджено Всесвітньою організацією охорони здоров'я (WHO Monographs on Selected Medicinal Plants: Radix Valeriana. Vol. 1. World Health Organization, Geneva, 1999). Вони також закріплени у фундаментальному документі **Комітету з лікарських препаратів рослинного походження Європейського агентства з лікарських препаратів** (Звіт оцінки Valeriana Officinalis Комітету з лікарських препаратів рослинного походження European Medicines Agency (EMA), Лондон, 29.11.2007).

Рекомендований діапазон доз традиційного кореня валеріани та його традиційних препаратів (разова доза для підлітків старше 12 років, дорослих та осіб похилого віку):

— сухі екстракти кореня валеріани (водні, етанольні) — від 2 до 3 г рослинної субстанції;

— висушений корінь валеріани для приготування чаю — від 1 до 3 g;

— настоянка валеріани — від 0,3 до 1 g рослинної субстанції.

З огляду на вищенаведені дані слід звернути увагу на дозування препаратів валеріани, прийняті в нашій країні.

Традиційні підходи є механічним копіюванням поглядів, що бездоказово існували в радянські часи. Наприклад, довідник Машковського (М.Д. Машковський, С.Д. Южаков. Словник-довідник лікарських препаратів. М.: РИПОЛ. 2006) пропонує такі дозування:

• настоянка валеріани (1:5, 70% етиловий спирт), разова доза — 20-30 крапель, кратність прийому — 3-4 рази на добу;

• сухий екстракт валеріани таблеткований (0,02 g), разова доза — 1-2 таблетки, кратність прийому — 3-4 рази на добу.

Загальновідомо, що 1 крапля алкогольної рідини становить приблизно 0,02 ml. Отже, 20-30 крапель настоинки, рекомендованої довідником Машковського, становить усього 0,4-0,6 ml. Як показано вище, в більшості розвинених країн численними клінічними дослідженнями, Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Європейським агентством з лікарських препаратів рекомендовано разові дози 2-8 ml, тобто в 5-13 разів більші.

Аналогічна ситуація спостерігається й щодо екстракту валеріани сухого. Зазвичай дозування валеріани в українських препаратах — від 20 до 50 mg, тоді як західні фахівці рекомендують від 300 mg і вище — до 1000 i навіть 1200 mg, що перевищує прийняте в нас дозування в 5-20 разів.

Важливо, що вітчизняна фармакопея не лімітує верхню межу дозування валеріани, оскільки дані про її токсичність, мутагенність, канцерогенність, тератогенність, летальну дозу (LD50) тощо відсутні. Інакше кажучи, безпека препаратів валеріани підтверджена не тільки численними дослідженнями, більшість з яких проведено в Європі та США, а й багаторічним успішним досвідом широкого застосування як безрецептурного засобу й за відсутності зареєстрованих побічних ефектів.

Серед сучасних публікацій є ціла низка таких, що вказують на марність використання екстракту валеріани в разовій дозі меншій за 100 mg, ефект якої нічим не відрізняється від ефекту плацебо (Medical Economics Staff. PDR for Herbal Medicines. Montvale, NJ: Medical Economics Company, 1998; Varro E. Tyler. The Honest Herbal. New York: Pharmaceutical Products Press, 1993; M. Ang-Lee et al. Herbal Medicines and Perioperative Care. Journal of the American Medical Association 286 (July 11, 2001): 208; A. Cerny, K. Schmid. Tolerability and efficacy of valerian / lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study). Fitoterapia 70 (1999): 221-228; Valerian for Insomnia: Jury Still Out. Consumer Reports on Health 13 (December 2001): 10; P. Wallace. Valerian Products Found to Lack Key Ingredient. Food Chemical News 43 (July, 2001): 12; R. Andreatini, V.A. Sartori, M.L. Seabra et al. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. Phytother. Res. 2002; 16 (7): 650-654).

Отже, зважаючи на викладене й підтримуючи тренд гармонізації чинних в Україні нормативів і правил із такими, що затверджені в Європейському Союзі, ми звертаємося до Міністерства охорони здоров'я України з пропозицією:

1. Прийняти рекомендації Комітету з лікарських препаратів рослинного походження Європейського агентства з лікарських препаратів (EMA) щодо ефективних доз препаратів валеріани.

2. Визнати, що більшість наявних на українському ринку дозувань валеріани є недостатніми для досягнення необхідного ефекту.

3. Рекомендувати виробникам удосконалювати підхід до дозування препаратів валеріани на підставі досвіду країн Європи та США: не менш як 2-8 ml спиртової настоянки чи 300 mg сухого екстракту кореня валеріани лікарської.

З повагою, лікарі України: м. Чернівці: В.М. Клім (КМУ «П-ка № 3»), Т.О. Лавринчук (міський пологовий будинок № 2); м. Львів: Т.Ф. Лисюк, О.Б. Палій (МП № 5); м. Одеса: І.Ю. Саввова, О.Ю. Виноградов, М.П. Міхеєва (міська п-ка № 10), Г.О. Буряк, О.М. Погребна (міська п-ка № 19), Л.О. Ясинська (міська п-ка № 1), Н.А. Кисельова, О.А. Ткаченко (КУ «Міська п-ка № 29»), Н.М. Шуляк, О.А. Темнікова (КУ «ЦПМСД № 18»); О.В. Витюк (Вінницька ЦРЛ), А.П. Дубограй (Липовецька ЦРЛ); м. Дніпро: С.М. Медведик (ОКЛ ім. Мечнікова, консультативна п-ка), Т.О. Трофіменко, Г.Ю. Кобзар, М.В. Реброва, Н.О. Фащенко, Н.В. Каліта, І.О. Козир, О.О. Мозенбах (ДЗ «СБЛ № 1» МОЗ), С.Я. Яновська, В.В. Марочкіна (ДУ «УкрДержНДІ МСПІ МОЗ України»), В.А. Лоскутова (КДЦ КЗ «ПМЛ № 4» ДОР), Ю.О. Данилова, О.Б. Шляхова (КЗ «ДМП № 4» ДОР), Л.О. Бакланова (КЗ «ДМП № 6» ДОР), Л.А. Акімова, К.А. Калініна (КЗ «ДМП ДОР»), О.Г. Царьова-Колісник, О.П. Ковтун (КЗ «МДЛ № 15» ДОР), О.І. Супруненко (КЗ «ДЦП МСД № 1», амб. № 1), Н.С. Максименко (КЗ «ДЦП МСД № 2»), О.І. Савченко, О.О. Турчина (КЗ «ДЦП МСД № 4»), Н.А. Козінчук (КЗ «ДЦП МСД № 4», амб. № 1), В.В. Шітник («ДЦП МСД № 6»), І.В. Тюндюкова (п-ка № 2 Святошинського р-ну); м. Тернопіль: Ю.І. Карпенюк, І.Т. Тиха, Н.З. Парій, В.В. Пісна (міська п-ка № 2), Б.М. Бегош (жіноча консультація), О.Ю. Колтунова, І.В. Демчишин (Діагностичний центр «Солютем»); м. Запоріжжя: О.А. Ракочей (КУ «КЗПМСД № 5»), І.О. Гранкіна (ЦПМСД № 10), І.В. Гурова (ПБ № 3, жк № 3), М.В. Ченцова, Л.В. Парченко, Т.А. Дядечко (КУ «Міська лікарня № 8»); м. Київ: Ю.А. Сурай, А.В. Смокал (КНП «КДЦ» Деснянського р-ну), Т.О. Корженкова, З.Б. Аліжанова (КНП «КДЦ» Деснянського р-ну), П.В. Носуліч (КДЦ Святошинської р-ну, філія 1), Н.Г. Притика (п-ка № 3 Святошинського р-ну), І.В. Тюндюкова (п-ка № 2 Святошинського р-ну); м. Харків: Т.М. Савченко, Л.В. Шейна (ПВ № 3, Деснянського р-ну), Л.В. Турчак (Клініка еферентної терапії), М.М. Данько (КНП «ЦПМСД № 1» Дніпровського р-ну), О.А. Буркуш (КНП «КДЦ № 1» Дніпровського р-ну), П.В. Носуліч (КДЦ Святошинської р-ну, філія 1), Н.Г. Притика (п-ка № 3 Святошинського р-ну), І.В. Тюндюкова (п-ка № 2 Святошинського р-ну); м. Дніпро: Т.Ф. Лисюк, О.Б. Палій (МП № 5); м. Одеса: І.Ю. Саввова, О.Ю. Виноградов, М.П. Міхеєва (міська п-ка № 10), Г.О. Буряк, О.М. Погребна (міська п-ка № 19), Л.О. Ясинська (міська п-ка № 1), Н.А. Кисельова, О.А. Ткаченко (КУ «Міська п-ка № 29»), Н.М. Шуляк, О.А. Темнікова (КУ «ЦПМСД № 18»); О.В. Витюк (Вінницька ЦРЛ), А.П. Дубограй (Липовецька ЦРЛ); м. Івано-Франківськ: І.В. Явдик, М.Я. Вересова, М.М. Ткачівська (міська п-ка № 2), Г.М. Цебрик, Н.С. Красій, М.І. Зінкін-Баранович (міська п-ка № 1); м. Рени: Є.А. Іщенко (Ренійська ЦРЛ); м. Ізмаїл: Л.М. Матвеєва, Н.В. Кинева (ЛП ПКП); м. Харків: Т.П. Бережна, Г.В. Шеремет, Є.Ю. Чернишев (міська п-ка № 6), О.О. Цивковська, О.І. Спиривак (ОКЛ ЦЕМП МК); м. Кривий Ріг: Л.С. Гурова (ПНД), В.П. Прудская, О.О. Михайлена, Т.В. Гавриленко, О.Л. Вишневецька (БМДЦ), Н.І. Пашкова, В.Г. Сніаренко (Клініка «Медіком»); м. Ромни

Цитиколін як адъювантна терапія в неврологіческій практиці: от хронічної ішемії мозга до болезні Паркінсона

Цитидин-5'-дифосфохолін, або ЦДФ-холін, – це естественний біохімічний субстрат организма людини, предшественник фосфатидилхоліну клеточних мембрани, а також нейромедіатора ацетилхоліну. Повреждення мембрани і окислювальний стрес всегда сопровождають патологічні зміни при нарушенні мозгового кровообращення, нейротравмах і дегенеративній патології. Отсюда виникла ідея терапевтичного застосування прекурсорів фосфатидилхоліну. Синтетична молекула ЦДФ-холіна отримала назву цитиколін і зареєстрована як лікарське засіб у багатьох країнах світу.

Біологічна доступність цитиколіну рівна практично 100%. Будучи аналогом ендогенного ЦДФ-холіну, препарат сразу включається в обмінні процесси, прежде за все в нервній ткани (K.J. D'Orlando, B.W. Sandage, 1995; R.M. Adibhatla et al., 2002). Важливим ефектом цитиколіну є активування біосинтезу мембраних фосфоліпідів. Благодаря стабілізуючому впливу на мембрани цитиколін підтримує нормальне функціонування її компонентів (рецепторів, транспортних систем, іонних насосів), а також попереджає розвиток отеку мозга, що застосовується в терапії інсульта, черепно-мозкової травми (ЧМТ) і інших неврологіческих захворювань (O. Hurtado, 2005).

Посредством інгібування фосфоліпаз A1, A2, C-Д цитиколін уменьшує формування свободних радикалів, а також підвищує собственні антиоксидантні захисні системи організму, в частності стимулює синтез глутатіону (G.B. Weiss, 1995).

Нейромедіаторні ефекти цитиколіну заключаються в підвищенні холінергічної трансмісії (основа когнітивних функцій і нейромышечної передачі), а також модуляції дофамін- і глутаматергічної нейротрансмісії, що має значення при лікуванні деменції дегенеративного походження.

Цитиколін також обладає существенным нейрорегенеративним потенціалом, який пояснюється довгостроковою користю від застосування цього препарату в реабілітаційному періоді інсульта і ЧМТ. В ряді експериментальних досліджень цитиколін продемонстрував спосібність стимулювати клеточну проліферацию, васкуляризацію (M. Gutierrez-Fernandez, 2012) і формування нових синаптических зв'язків нейронів (O. Hurtado, 2007), що супроводжувалось ускореним восстановленням двигательних і когнітивних функцій.

Благодаря унікальному поєднанню нейромедіаторних, нейрометаболіческих і нейропротективних ефектів цитиколін знаходить точки приложения в патофізіологіческих механізмах при широкому спектрі захворювань і состоянь – дисциркуляторній энцефалопатії (ДЭ) і острім інсульте, ЧМТ, болезні Альцгеймера, болезні Паркінсона.

Хронічна ішемія мозга і профілактика сосудистої деменції

Як відомо, під терміном «дисциркуляторна энцефалопатія» підразумівається хронічна прогресуюча форма цереброваскулярної патології, яка характеризується розвитком многоочагового або дифузного ішемічного пораження головного мозгу з відповідними клініческими проявами. Наилучше ефективною мерою профілактики розвитку і прогресування ДЭ є вплив на сосудисті фактори риска, прежде за все змінення образа життя, адекватна гіпотензивна терапія, лечение гіперхолестерінемії і атеросклероза (статини), антитромботична терапія за показанням. Однак одніх цих засобів, як правило, не достаточно для контролю клініческих проявів хронічної ішемії мозга, тому обґрунтовано доповідна нейропротективна терапія. Когнітивні нарушення і астенический синдром є найбільшими частими проявами ДЭ, які во многом відповідають тяжести состояння пациентів, служать важливими диагностичними критеріями і удобними ориентирами для оцінки динаміки захворювання і ефективності терапії (O.A. Шавловська, 2013; 2014).

Пам'ять, уважання, орієнтація і інші високі психічні функції напрямую залежать від нейрональної передачі імпульсів, які ухудшуються при порушеннях мембрани. І як раз в даному аспекті максимально реалізуються мембраностабілізуючі і антиоксидантні ефекти цитиколіну. В ряді досліджень показано, що терапія цитиколіном в дозах 1000-2000 мг в сутки коригує когнітивні нарушення уже на ранніх етапах їх проявлення у пацієнтів з ДЭ (так называемі умерені когнітивні нарушення – УКН).

Регрес когнітивного дефіциту супроводжується уменьшенням супуттючих емоціально-аффективних і поведенческих розстроїв. (A.N. Бойко і соавт., 2007; I.B. Сорокина і соавт., 2010; O.A. Шавловська, 2013). По мнению большинства специалистов, именно пациенты с УКН являются целевой группой для назначения нейропротективной терапии с целью профилактики прогрессирования ДЭ в сосудистую деменцию или деменцию смешанного типа, сочетающую признаки цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера (С.И. Гаврилова, Я.Б. Федорова, 2011).

X.A. Alvarez и соавт. в 1999 г. опубликовали результаты исследования цитиколина у пациентов с сосудистой деменцией. Доза препарата составляла 1000 мг в сутки, длительность терапии – 12 нед. Согласно результатам повторных когнітивних тестов была отмечена положительная тенденция в основной группе по сравнению с группой плацебо. Интересно, что клиническая динамика когнітивных функций сопровождалась улучшением показателей мозгового кровотока, хотя цитиколин не обладает прямым вазодилатирующим эффектом.

Болезнь Альцгеймера

Имеются данные о том, что цитиколин влияет на отложение β -амилоида – нейротоксичного белка, который считается основным субстратом болезни Альцгеймера. В экспериментах показано, что цитиколин уменьшает количество дегенерированных нейронов в гиппокампе крыс, у которых нейродегенерация была индуцирована введением β -амилоида (X.A. Alvarez et al., 1999).

В клиническом исследовании у пациентов с болезнью Альцгеймера цитиколин в дозе 1000 мг в течение 1 мес снижал на электроэнцефалограмме медленноволновую активность θ -диапазона в передневисочній області і улучшал церебральну гемодинаміку, що отражалось в увіличенні швидкості кровотока (R. Cacabelos, J. Caamano, M.J. Gomez, 1996). Раніше ці ж автори в двух слепих плацебо-контролюемых дослідженнях показали, що у пацієнтів з м'якотою і умереною болезнью Альцгеймера, отримавши цитиколін, улучшаються когнітивні функції, оцінювані по шкалам MMSE, ADAS-cog і CIBIC-plus, по сравненню з пацієнтами групи плацебо. І хоча ці зміни не досягли рівня статистичної достовірності, тенденція свідчить про позитивний вплив цитиколіну на когнітивні функції і якість життя хворих. Є можливість, що це пов'язано з відсутністю впливом цитиколіну на сосудисті механізми патогенеза деменції, які по сучасним оцінкам супроводжують нейродегенеративними процесами у кожного п'ятого пацієнта з болезнью Альцгеймера (M. Koistinaho et al., 2005).

Постінсультний когнітивний дефіцит і якість життя пацієнтів

Деменція або УКН розвиваються в різні строки практики у кожного другого пацієнта, вижившого після інсульта (S. Barker-Collo, 2010). Нарушення пам'яті, уважання, мотиваційної сфери і інших високих нервних функцій можуть в більшій ступені впливати на исходи, ніж сенсомоторний неврологічний дефіцит, оскільки пацієнтів з когнітивними нарушеннями трудніше відчути в процесах реабілітації (J. Alvarez-Sabin, 2011; M.D. Patel, 2002).

Кокрановський метааналіз 12 рандомізованих дубльових слепих плацебо-контролюемых досліджень по застосування цитиколіну у пацієнтів з сосудистими когнітивними нарушеннями (всього 942 пацієнта) підтвердив улучшення пам'яті і поведінки, а також достовірне підвищення оцінок по шкалі общого клініческого враження лицами, ухажуючими за пацієнтами (M. Fioravanti, 2005).

В рамках відкритого рандомізованного дослідження J. Alvarez-Sabin і соавт. (2013) перевірили гіпотезу про вплив цитиколіну на когнітивні функції і исходи

после перенесеного ішемічного інсульта. Пацієнти отримали цитиколін по 1000 мг в сутки в течію 12 місяців додатково до стандартної терапії або тільки стандартну терапію. На фоні терапії цитиколіном через 6 і 12 місяців отримали кращі исходи в плані уважання, інтелектуальних функцій і орієнтації. Крім того, пацієнти, які отримали цитиколін, демонстрували тенденцію до кращих функціональних исходів, визначеніх за шкалою Рэнкіна (mRS). Так, оцінку по mRS ≤ 2 на 6-му місяці отримали 50,6% пацієнтів групи цитиколіну проти 44,2% в контрольній групі, а через 12 місяців цей показник становив 57,3 і 48,7% відповідно. Таким чином, улучшення когнітивних функцій під впливом цитиколіну корелює з улучшенням загальних функціональних исходів, тобто з способностями пацієнтів до самообслуговування.

В 2016 р. ці ж дослідники опублікували результати довготривалого спостереження за 163 постінсультними пацієнтами, які отримали терапію цитиколіном або тільки стандартну терапію. Повторні нейропсихологічні тести через 1, 6 місяців, 1 і 2 роки після сосудистої катастрофи показали достовірне зменшення темпов зниження когнітивних функцій при застосуванні цитиколіну. Терапія цитиколіном асоціювалась з улучшенням якості життя пацієнтів різних вікових груп згідно оцінок по європейському опитуванні EuroQoL-5D.

Болезнь Паркінсона

Вплив цитиколіну на дофамінергічну передачу в центральній нервній системі може мати значення в терапії болезні Паркінсона – складного прогредієнтного захворювання, яке характеризується не тільки двигательними нарушеннями (акінезією, ригідністю і трімором), але і великим риском розвитку когнітивного дефіциту, переходящого у ряді хворих в деменцію. При застосуванні цитиколіну в дозі 600 мг в сутки в течію 20 днів пацієнтам з болезнью Паркінсона набулося улучшення когнітивних функцій, а також облегчення двигательних симптомів. Крім того, застосування цитиколіну в комплексній терапії дозволило вдвічі знизити необхідну дозу препарату леводопи і таким чином мінімізувати побочні ефекти замісницької терапії леводопою. Возможність на ранніх стадіях захворювання отримати позитивний ефект леводопи має велике значення для дальнішого прогноза пацієнтів, оскільки дозволяє зберегти цей терапевтичний резерв для лікування розвинутих стадій захворювання (A.N. Бойко, А.А. Кабанов, 2007).

Аксотилин – доступна нейропротекція для українських пацієнтів

У Україні доступний по ціні препарат цитиколіну представлений вітчизняним виробником ПАО НПЦ «Борщагівський ХФЗ» під назвою Аксотилин. Одна ампула (4 мл) для внутрішніх або внутримышечних ін'єкцій містить 500 або 1000 мг цитиколіну в формі цитиколіну натрію. Показання включають острій інсульт, ЧМТ та інші неврологічні захворювання (когнітивні, сенсорні, моторні), викликані хронічною церебральною патологією дегенеративного або сосудистого походження.

Цінність цитиколіну в складі комплексної терапії неврологічних захворювань заключається не тільки в сочтенні многовекторних ефектів, направленних на захист нейронів і восстановлення утрачених функцій, але і в його високій безпасності, що дозволяє застосування цитиколіну натрію. Показання включають острій інсульт, ЧМТ та інші неврологічні захворювання (когнітивні, сенсорні, моторні), викликані хронічною церебральною патологією дегенеративного або сосудистого походження.

Таким чином, адъюvantна терапія цитиколіном при ряді неврологічних захворювань обґрунтovanа з точки зору множественних ефектів, направленних на захист і подтримку функціонування нейронів в умовах ішемії та нейродегенеративних змін, а високі показателі безпасності дозволяють рекомендувати її широкому кругу пацієнтів, незалежно від супуттючих захворювань і основної терапії.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Citicoline

АКСОТИЛІН

Ефективна нейропротекція
у гострий період та
на етапі реабілітації



ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

Гостра фаза порушень мозкового кровообігу
та лікування ускладнень і наслідків порушень
мозкового кровообігу

ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА

Її неврологічні наслідки

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ

Порушення поведінки внаслідок хронічних
судинних і дегенеративних церебральних розладів.

ГОСТРИЙ ПЕРІОД

зменшує обсяг ураження тканин
головного мозку

- сприяє зменшенню набряку мозку
- інгібує апоптоз нейронів



РЕАБІЛІТАЦІЯ

сприяє відновленню рухових
і когнітивних функцій

- покращує передачу нервових імпульсів
- стимулює синтез ацетилхоліну

Коротка інформація про лікарський засіб АКСОТИЛІН. Склад. Діюча речовина: 1 ампула містить 500 або 1000 мг цитиколіну. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код ATX N06B X06. Фармакологічні властивості. Цитиколін зберігає запас енергії нейронів, інгібує апоптоз та стимулює синтез ацетилхоліну. Проявляє профілактичну нейропротекторну дію при фокальній ішемії головного мозку. Показання. Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до цитиколіну або до інших компонентів препарату. Підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. Способ застосування та дози. Рекомендована доза для дорослих гіпотензія, тахікардія, задишка, нудота, крапив'янка, анафілактичний шок, зміни у місці введення. Упаковка. По 4 мл в ампулах; по 10 ампул у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептром. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування Р. п. МОЗ України № UA /15289/01/01; № UA /15289/01/02 від 07.07.2016. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17; Тел.: (044) 205-41-23, 497-71-40

АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксант

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ



Переможець щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» 2006, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015 років

- Для лікування судинних і метаболічних захворювань головного мозку*
- Для патогенетичної терапії діабетичної полінейропатії*
- Для лікування патології судин нижніх кінцівок*

Коротка інструкція для медичного застосування препаратору Актовегін. Діюча речовина. Депротеїнізований гемодериват із крові телят. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код ATC A16AX10. Показання. Захворювання головного мозку судинного та метаболічного генезу (у тому числі деменція). Порушення периферичного (arterіального, венозного) кровообігу та їх ускладнення (arterіальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Діабетична полінейропатія. Протипоказання. Гіперчувствливість до компонентів препарату. Фармакологічні властивості. На молекулярному рівні Актовегін спричиняє прискорення процесів утилізації кисню (підвищує стійкість до гіпоксії) і глукози, тим самим сприяє підвищенню енергетичного метаболізму. У пацієнтів з цукровим діабетом і діабетичною полінейропатією об'єктивно зменшуються розлади чутливості, покращується психічне самопочуття. Побічні реакції. Препарат зазвичай переноситься добре. У поодиноких випадках можуть виникати анафілактичні (алергічні) реакції, анафілактичний шок. Категорія відпуску. За рецептром. Р. п. МОЗ України: №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. Виробник: ТОВ «Кусум Фарм», Україна (упаковка з форми in bulk фірми-виробника «Тakeda Австрія ГмбХ», Австрія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратору. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. * Інструкція для медичного застосування препаратору Актовегін.

ТОВ «Тakeda Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua