



№ 3 (34)
жовтень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633

Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



Доктор медицинских наук,
профессор
Андрей Дубенко

**XIX конференция
Украинской
противоэпилептической
лиги**

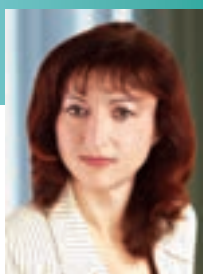
Читайте на сторінці **8**



Доктор медицинских наук,
профессор
Лариса Соколова

**Болевые синдромы
при демиелинизирующих
заболеваниях нервной системы:
клиническая характеристика
и современная
медикаментозная терапия**

Читайте на сторінці **15**



Доктор медицинских наук,
профессор
Татьяна Литовченко

**Эволюция
противоэпилептической
терапии. Краткий
исторический очерк**

Читайте на сторінці **19**



Кандидат медицинских наук
Игор Марценковський

**Розлади
аутистичного спектра:
український вимір**

Читайте на сторінці **25**



Кандидат медицинских наук
Дмитрий Русланов

**Психоанализ. Часть 1:
подземелья подсознания**

Читайте на сторінці **42**

АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксant

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ



- Для лікування судинних і метаболічних захворювань головного мозку*
- Для патогенетичної терапії діабетичної полінейропатії*
- Для лікування патології судин нижніх кінцівок*

Переможець щорічного конкурсу професіоналів
фармацевтичної галузі України «Панацея»
2006, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015 років

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актівегін. Діюча речовина. Депротейнізований 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 АТС А16АХ10. Показання. Захворювання головного мозку судинного та метаболічного генезу (у тому числі деменція). Порушення периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнення (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Діабетична полінейропатія. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Фармакологічні властивості. На молекулярному рівні Актівегін спричиняє прискорення процесів утилізації кисню (підвищує стійкість до гіпоксії) і глюкози, 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 рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. Виробник: ТОВ «Кусум Фарм», Україна (упаковка з форми in bulk фірми-виробника «Такеда Австрія ГмбХ», Австрія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. * Інструкція для медичного застосування препарату Актівегін. ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Кетонал®

Кетопрофен

Диклак®

Диклофенак натрію

НА ЗАХИСТІ ПАЦІЄНТА ВІД БОЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ

- Швидка дія^{1, 2}
- Добовий контроль при одноразовому прийомі^{1, 2}
- Найбільший вибір форм і дозувань для лікування ваших пацієнтів³



1. Кетонал ДУО в печенні болевого синдрому. Данилов Ал.Б. "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия" №1 | 2013
2. Новые возможности диклофенака с улучшенной фармакодинамикой. Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В. Medicus Amicus N1 - 2, 2008
3. Інформація подана на підставі аналізу реєстра лікарських засобів www.driz.kiev.ua

Відпускаються за рецептом, крім Диклак гелю, який є безрецептурним препаратом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/ телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, (044) 495-28-66, www.sandoz.ua.

Кетонал® Р.П. № UA/8325/03/02, UA/8325/01/01, UA/8325/03/01, UA/8325/02/01
Диклак® РП UA/9808/01/01, UA/1202/03/01, UA/8908/01/01, UA 9808/02/01, UA 9808/01/02



SANDOZ
a Novartis company

І.С. Чекман, член-кореспондент НАН України та НАМН України, д.м.н, професор;
А.М. Дорошенко, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Клініко-фармакологічні властивості оптичних ізомерів кетопрофену

Ізомери – хімічні сполуки, що мають однаковий склад і молекулярну вагу, але відрізняються одна від одної будовою, фізико-хімічними властивостями, а також фармакологічною активністю. Структурна і просторова ізомерія означає можливість зміни форми молекул або біологічної активності лікарської речовини, чим пояснюється їх потужна біологічна та фармакологічна дія. Оптичні ізомери характерні для амінокислот, медіаторів (адреналін, норадреналін, ацетилхолін та ін.), органічних речовин. Останнім часом почали розроблятися медичні препарати з включенням оптичних ізомерів, що мають виражену фармакологічну активність. Цей напрям сучасної фармакології дозволяє застосовувати такі засоби в терапії різних захворювань.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – досить неоднорідна група речовин, що володіють знеболюючою, жарознижуючою та протизапальною активністю. На сьогодні вважається, що основним механізмом дії цих сполук є пригнічення активності ферментів із сімейства цикло-оксигеназ (ЦОГ), які беруть участь у синтезі простагландинів. Існують два ізоферменти ЦОГ: перший (ЦОГ-1) контролює продукцію простагландинів, що регулюють цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, функцію тромбоцитів та кровообіг у нирках, тоді як другий (ЦОГ-2) бере участь у синтезі простагландинів, що є медіаторами запалення (Н.В. Лысенко, 2010; І.С. Чекман, 2011).

НПЗП кетопрофен належить до групи похідних арилпропіонової кислоти та має анальгетичний і протизапальний ефекти. Кетопрофен – це рацемічна сполука, що складається із суміші двох енантіомерів, присутніх у співвідношенні 1:1. Було встановлено, що інгібує активність кетопрофену щодо ізоферментів ЦОГ-1 і ЦОГ-2, як і в інших похідних арилпропіонової кислоти, пов'язана з правообертальним S-енантіомером, тобто декскетопрофеном, в той час як лівообертальний R-енантіомер кетопрофену майже позбавлений такої властивості (F. Jamali, 1990). R-кетопрофен в умовах *in vitro* приблизно у 100-1000 разів менше пригнічує активність цикло-оксигенази, ніж S-енантіомер (Brune et al., 1992).

Грунтуючись на цих даних, було зроблено висновок про непотрібність лівообертального ізомеру кетопрофену. Цьому сприяла загальна тенденція заміни рацемічних препаратів на їх енантіомерично чисті форми, що сприяло зниженню дози препарату, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту, та зменшенню частоти побічних ефектів, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту (H. Zippel, 2006). Результатом такого підходу було отримання декскетопрофену – чистого правообертального S-енантіомеру кетопрофену. Декскетопрофен був розроблений у вигляді водорозчинної трометамінової солі (декскетопрофену трометамол) і доступний у формі таблеток дозою 12,5 та 25 мг або розчину для ін'єкцій. Очікувалося, що звільнення препарату від «зайвого» лівообертального ізомеру дасть змогу зменшити його терапевтичну дозу щонайменше вдвічі, а також знизити ризик розвитку небажаних реакцій (D. Mauleon, 1996).

Ці теоретичні міркування потребували підтвердження в умовах клінічних досліджень. З метою порівняння клініко-фармакологічних властивостей кетопрофену і декскетопрофену експертами Кокранівського товариства проведено систематичний огляд плацебо-контрольованих клінічних досліджень перорального застосування цих засобів для знеболення після стоматологічних, ортопедичних, акушерсько-гінекологічних та загальнохірургічних оперативних втручань. До аналізу автори включили 14 досліджень кетопрофену (за участю 968 пацієнтів) та 7 досліджень декскетопрофену (681 пацієнт) (J. Barden, 2009).

Основним показником для порівняння ефективності була кількість пацієнтів, які

потребують лікування (NNT, з англ. number-needed-to-treat), щоб досягти щонайменше 50% зменшення болю протягом 4-6 год. Чим нижчий показник NNT, тим вища ефективність терапії. Розрахована NNT для рацемічного кетопрофену в дозах 12,5-100 мг становила 2,4-3,3. На противагу цьому застосування декскетопрофену в дозах 10/12,5 мг і 20/25 мг обумовило NNT на рівні 3,2 і 3,6. Крім того, після стоматологічних операцій для кетопрофену спостерігалася тенденція до зростання ефективності при підвищенні дози: NNT становила 2,4 у дозі 12,5 мг і 1,6 у дозі 100 мг. За повідомленням авторів, отримані значення подібні до інших НПЗП, таких як ібупрофен та диклофенак. На основі отриманих даних автори дійшли висновку, що декскетопрофен у дозі, вдвічі меншій, ніж у кетопрофену, не мав еквівалентної ефективності, що була передбачена теоретично (J. Barden, 2009).

Це, напевно, можна пояснити нещодавно встановленою власною анальгетичною активністю лівообертального енантіомеру кетопрофену, яка не залежить від впливу на ЦОГ (M.H. Ossipov, 2000; P. Ghezzi, 1998). Крім того, не виключена наявність незначного внеску трансформації R-енантіомеру в правообертальну форму, що здатна інгібувати ЦОГ (K. Brune, 1992). Таким чином, отримані результати опосередковано свідчать про «потрібність» лівообертального ізомеру кетопрофену і неправомірність висновку про його «зайвість».

Про те, що лівообертальний стереоізомер кетопрофену має власну анальгетичну активність, що має клінічне значення, також свідчать результати подвійного сліпого рандомізованого дослідження за участю 177 пацієнтів, у якому за анальгетичною ефективністю і безпечністю порівнювали R-кетопрофен 25 мг, R-кетопрофен 100 мг, парацетамол 1000 мг і плацебо за умови їх перорального застосування в одноразових дозах при помірному або вираженому болю, що виник після видалення третіх молярів. Як R-кетопрофен 100 мг, так і парацетамол 1000 мг за всіма показниками анальгетичної активності статистично значуще перевищили плацебо. R-кетопрофен 100 мг і парацетамол 1000 мг були статистично співставними, за винятком більш швидкої появи анальгетичного ефекту

в останнього (60 хв для R-кетопрофену і 45 хв для парацетамолу 1000 мг). Однак у групі кетопрофену 100 мг небажані ефекти спостерігалися дещо рідше, ніж у групі парацетамолу. Кетопрофен в дозі 25 мг за всіма показниками ефективності перевищував плацебо, хоча різниця не досягла статистичної значущості (S.A. Cooreg, 1998).

Суттєвим недоліком багатьох НПЗП є досить значний ризик розвитку небажаних ефектів. НПЗП характеризуються можливістю виникнення широкого спектра побічних реакцій, клінічні прояви яких залежать від властивостей, зокрема селективності щодо ЦОГ, конкретного лікарського препарату, наявності факторів ризику, а також індивідуальних особливостей організму пацієнта (В.Д. Лук'ячук, 2008; І.П. Катеренчук, 2010).

Основний недолік НПЗП пов'язаний з високою вірогідністю розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). У 30-40% хворих, які приймають НПЗП, спостерігаються диспептичні розлади, у 10-20% – ерозії та виразки шлунка й дванадцятипалої кишки, у 2-5% – кровотечі та перфорації. Виділено окремий синдром НПЗП-гастроуденопатії, що лише частково пов'язаний з місцевою подразнюючою дією НПЗП на слизову оболонку ШКТ та переважно обумовлений пригніченням ізоферменту ЦОГ-1 у результаті їх системної дії. Тому гастротоксичність може мати місце при будь-якому шляху введення НПЗП. Ураження слизової оболонки шлунка протікає в три стадії: гальмування синтезу Pg у слизовій оболонці; зменшення опосередкованої Pg продукції захисного слизу й бікарбонатів; поява ерозій і виразок, які можуть ускладнюватися кровотечами або перфорацією (І.П. Катеренчук, 2010).

Таким чином, вибір НПЗП має ґрунтуватися не лише на їх ефективності, а й профілях безпеки, тобто ризику розвитку тих чи інших небажаних ефектів. Поєднані у рацемічній суміші препаратів кетопрофену два оптичних ізомери, що мають різні механізми анальгетичної активності, можуть так само мати неоднакові профілі безпеки. Про це свідчать результати, отримані у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні І фази за участю 72 здорових



І.С. Чекман

добровольців, у якому порівнювався вплив деяких НПЗП на стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. Цікаво, що, за результатами гастродуоденоскопічного обстеження, лівообертальний кетопрофен, застосований у тій самій дозі, що й рацемічна суміш кетопрофену (100 мг двічі на день), статистично значуще рідше спричиняв крововиливи та ерозії в гастродуоденальній зоні (T.P. Jerussi, 1998). Таким чином, отримані результати дають змогу припустити, що за підвищений ризик ушкодження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, встановлений для рацемічної суміші кетопрофену, відповідальний саме правообертальний ізомер – декскетопрофен. Особливої уваги заслуговує також той факт, що в умовах цього дослідження на одиницю дози R-кетопрофену припадало 0,5 декскетопрофену (у рацемічній суміші співвідношення між декскетопрофеном та R-кетопрофеном 1:1) (T.P. Jerussi, 1998). Вважається, що потужна протизапальна активність S-кетопрофену пояснюється його пригнічуючим впливом на утворення простагландину E₂ (PgE₂) (Mauleon et al., 1996).

S-кетопрофен ефективно пригнічує утворення карагенан-індукованого набряку, однак він також може посилювати індуковане ліпополісахаридом утворення прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин (ФНП) та інтерлейкіну-1, що чітко корелює з його здатністю до пригнічення синтезу простагландинів. Відомо, що ці прозапальні цитокіни беруть участь у карагенан-індукованій запальній відповіді, а також вірогідно причетні до ушкодження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. Тому підвищене утворення цитокінів може частково маскувати анальгетичні властивості S-кетопрофену та бути пов'язаним з його ушкоджуючим впливом на ШКТ (рис.) (P. Ghezzi, 1998).

З іншого боку, R-кетопрофен робить внесок в активність рацемічної суміші в цілому завдяки тому, що відіграє значну роль у кетопрофен-індукованій анальгезії. На відміну від правообертального ізомеру, R-кетопрофен не спричиняє значного підвищення утворення цитокінів, навіть у концентраціях, за яких він здатен блокувати циклооксигеназу (рис.). Тому R-ізомер робить безпосередній внесок у протизапальну активність кетопрофену, оскільки має анальгетичні властивості і не посилює утворення прозапальних цитокінів (P. Ghezzi, 1998).

Оскільки рацемічна суміш кетопрофену містить два стереоізомери з різними механізмами анальгетичної активності і профілями безпеки, то її можна розглядати не як поєднання «потрібного» і «баластного» ізомерів (як це вважалося раніше), а як комбінацію двох повноцінних діючих речовин. При цьому застосування такої рацемічної суміші кетопрофену нагадує основні принципи комбінованої терапії, за яких застосування декількох засобів у меншій дозі дозволяє при збереженні терапевтичної активності зменшити ризик небажаних ефектів.

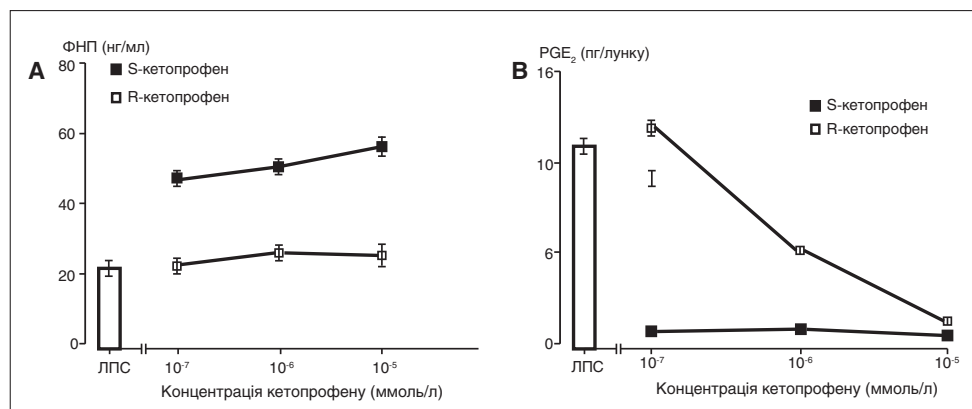


Рис. Вплив R- та S-кетопрофену на утворення фактора некрозу пухлин (ФНП) і простагландину E₂ (PgE₂) у перитонеальних макрофагах морських свиней на тлі стимуляції ліпополісахаридом (ЛПС). Перед додаванням 1 мкг/мл ЛПС макрофаги протягом 30 хв перебували в середовищі з енантіомерами кетопрофену. ФНП (А) і PgE₂ (В) визначали через 4 год після стимуляції ЛПС. Дані представлені як середня ± стандартна помилка.

**p<0,01 порівняно з обробкою тільки ЛПС (P. Ghezzi, 1998).

3-04-KET-РЕЦ-0915



Алкоголь і мозок: польза или вред?

Хорошо известно, что алкоголизм буквально опустошает организм человека, повышая риски деменции, инсульта, разрушает не только здоровье, но и жизнь алкоголика и его близких. Вместе с тем умеренное употребление спиртных напитков длительное время считалось полезным для сердечно-сосудистой системы и мозга, но сегодня этот стереотип требует пересмотра в свете результатов новых исследований.

Проблема злоупотребления актуальна для многих стран, но не все могут позволить себе ее изучать. Рассмотрим, как происходит осознание масштабов бедствия на примере США. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) определяет умеренное потребление алкоголя как один «дринк» в день для женщин и два «дринка» в день для мужчин. Дринк (англ. «пить») — это такая условная порция алкоголя, которая соответствует 14 г, или 1,2 столовой ложки, чистого этанола. Но ведь чистый спирт — это абстракция, его никто не станет пить добровольно, зато человечеством изобретено множество разных спиртосодержащих напитков на любой вкус. Итак, один дринк соответствует 12 унциям (340 г) пива, 5 унциям (142 г) вина с 12% содержанием этанола или 1,5 унциям (28 г) дистиллированного 40% алкоголя, то есть виски, водки, коньяка и других видов «горючего».

Опасное (или в буквальном переводе «тяжелое») употребление алкоголя — это ≥8 дринок для женщин и ≥15 для мужчин за неделю. Опасное употребление и алкоголизм — не синонимы. На самом деле у большинства людей, которые много и часто выпивают, не развивается зависимость от алкоголя. Социальными пьяницами называют тех, кто часто выпивает в компании, например с сотрудниками на работе, но дома обычно равнодушен к алкоголю и не испытывает физической зависимости.

Существует еще понятие «кутежное пьянство» («вечериночное пьянство», «алкоголизм выходного дня») — определяется как однократное употребление более пяти дринок мужчинами или четырех дринок женщинами в течение 1-2 часов, что и происходит чаще всего в большой «теплой» компании по случаю какого-нибудь праздника. Обычная ситуация, которая случается в жизни каждого нормального человека, не так ли?

Как пьют в США: немного статистики

По данным последнего опроса, проведенного Администрацией по наркозависимости и охране психического здоровья США и опубликованного в марте этого года, 86,8% американцев старше 18 лет заявили об употреблении алкоголя в течение жизни, а 57% ответили, что выпивали в прошлом месяце. Каждый четвертый сообщил о случае кутежного пьянства в прошлом месяце, а 7% опрошенных соответствовали критериям алкоголизма. Новое исследование, проведенное Колумбийским университетом (B.F. Grant et al., 2015), дает основания полагать, что дела с пьянством в США обстоят еще хуже: примерно каждый третий из опрошенных взрослых жителей страны заявил, что в некоторые моменты жизни злоупотреблял алкоголем.

«Детское» пьянство

В 2013 г. в США проводилось крупномасштабное Национальное исследование влияния употребления психоактивных веществ на здоровье. 35,1% подростков в возрасте 15 лет сообщили, что хотя бы раз в жизни употребляли алкоголь. 23% американцев из возрастной когорты 12-20 лет выпивали в прошлом месяце, а 14% определили себя кутежными пьяницами. Недавно Американская академия педиатрии рекомендовала педиатрам начинать профилактические беседы о вреде алкоголя с 9-летнего возраста (L. Siqueira et al., 2015).

Еще несколько отрезвляющих цифр

По данным Центров контроля и профилактики заболеваний США (CDC), злоупотребление алкоголем становится причиной около 90 тыс. смертей ежегодно (население США составляет по данным 2015 года >320 млн человек). В 2006 г. чрезмерное употребление алкоголя стало причиной 1,2 млн вызовов «скорой помощи» и 2,7 млн амбулаторных визитов к врачам. Совокупный экономический ущерб от пьянства, включая расходы на здравоохранение, оценивается в 223,5 млрд долларов. Трудно себе представить, что страна может за год «пропивать» такую сумму!

Алкоголь и риск рака: опасна даже одна доза

В 2014 г. Международное агентство изучения рака Всемирной организации здравоохранения выпустило очередной отчет по

факторам риска и распространенности разных форм рака в мире. Алкоголь остается одним из наиболее распространенных канцерогенов, и даже самое малое его количество нельзя считать безопасным. Доказана дозозависимая связь между потреблением спиртного и риском развития рака ротовой полости, глотки, гортани, пищевода, толстой кишки, печени, поджелудочной железы, а также рака молочных желез у женщин (J. Rehm, K. Shield, 2014). По результатам двух недавно опубликованных проспективных исследований, риск рака увеличивается даже при употреблении одной-двух порций алкоголя в день (Y. Cao et al., 2015).

Алкоголь и сердечно-сосудистая система: тонкая грань между пользой и риском

По данным многочисленных исследований, умеренное потребление алкоголя может защищать от сердечно-сосудистых заболеваний, предположительно, за счет действия самого этанола или антиоксидантных полифенолов, содержащихся в вине (A.A. Bertelli et al., 2009; R.S. Matos et al., 2012; G. Chiva-Blanch et al., 2013). Красное вино считается самым полезным, пиво, особенно темные сорта, также оказывает гипотетически полезные кардиоваскулярные эффекты, хотя и в меньшей степени. Алкоголю приписываются антиатерогенное и противовоспалительное действия. Употребление алкоголя ассоциировалось с улучшением липидного профиля, функции тромбоцитов, показателей свертываемости крови и чувствительности к инсулину. Все это действительно имеет прямое отношение к сердечно-сосудистым и неврологическим рискам. Умеренное потребление алкоголя ассоциировалось со снижением риска развития ишемического и геморрагического инсульта (S. Arranz et al., 2012). Однако опасное потребление, наоборот, повышало риск внутричерепных кровоизлияний (M. Jimenez et al., 2012) и плохих неврологических исходов острой ишемии мозга (A. Ducroquet et al., 2013). Кроме того, следует отметить, что большинство исследований, в которых изучалось влияние алкоголя на сердечно-сосудистую систему, были наблюдательными (наблюдательными), и что ассоциация употребления алкоголя с определенными рисками или пользой не обязательно является причинно-следственной связью.

Алкоголь и деменция

Два популяционных исследования показали, что умеренное потребление алкоголя в пожилом возрасте ассоциируется со снижением риска деменции (R. Peters et al., 2008; S. Weyerer et al., 2011), злоупотребление же однозначно губительно для мозга. В 2014 г. журнал Neurology опубликовал исследование, в котором было показано, что у мужчин среднего возраста, выпивающих больше 2,5 порций спиртного в день, в течение следующих 10 лет ускоряется снижение всех когнитивных функций, особенно памяти (S. Sabia et al., 2014). Для любителей пропустить стаканчик-другой на ночь после тяжелого трудового дня есть и хорошая новость: обнаружено, что омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (рыбий жир) предотвращают алкогольную дегенерацию нейронов, правда пока только в экспериментах на животных (M. Collins, 2013).

Алкоголь и развивающийся мозг

Возвращаясь к теме вреда алкоголя для детей и подростков, следует упомянуть шведское исследование, в котором алкогольная интоксикация была определена как самый существенный из девяти факторов развития деменции в молодом возрасте (P. Nordstrom et al., 2013). Современные возможности функциональной нейровизуализации позволили увидеть, как алкоголь влияет на работу развивающегося мозга. По данным длительного исследования последствий употребления алкоголя во время беременности, у детей, рожденных от выпивавших матерей, пластичность мозга была намного меньшей, чем у детей, матери которых не употребляли спиртного (C. Lebel et al., 2012). Алкоголь буквально разрывает ассоциативные связи, которые образуются в созревающем мозге. Казалось бы, ну кто из здравомыслящих, социально адаптированных женщин будет выпивать в столь

ответственный период жизни? Не так уж мало, говорят исследователи: от 20 до 80%, даже в таких странах, как Великобритания и Австралия. Речь, конечно, не идет о регулярном пьянстве, но если задуматься, то даже незначительное количество алкоголя может изменить судьбу будущего ребенка.

Психосоциальные последствия

Известно, что лица с психическими заболеваниями более склонны к употреблению алкоголя, но есть и обратная взаимосвязь: около трети пьяниц имеют отклонения в психике (R. Shivani et al., 2002). Алкоголь не щадит жизни тех, кто им увлекается, толкает на преступления, оставляет без работы и жилья, повышает риск суицидов. Пьянством часто маскируется социальная дезадаптация, «лечатся» тревога, расстройства сна. С другой стороны, злоупотребление алкоголем может вызывать психические нарушения, которые напоминают симптомы тревожного расстройства, психоза, деменции. Мимикрия объясняется нарушением работы одних и тех же нейротрансмиттерных систем. Например, этанол истощает запасы серотонина в головном мозге, что ведет к депрессии.

Почему же мы любим это?

Если продажи алкоголя учитывать в статистике фармацевтического рынка, алкоголь всегда будет вне конкуренции. Парадоксально, но в XXI веке, когда создано множество высокотехнологичных средств психофармакотерапии, большинство людей, испытывающих тревогу и неуверенность в завтрашнем дне, предпочитают в качестве анксиолитика добрую порцию виски. Почему же мы так любим выпить? Ответ на этот вопрос снова дают МРТ-исследования мозга, функционирующего в режиме реального времени. Подобно большинству наркотиков алкоголь повышает синтез дофамина в мезокортиколимбических путях, ответственных за чувство удовольствия и вознаграждения. В эксперименте с практически здоровыми социальными пьяницами после внутривенных инфузий этанола наблюдалась активация сети вознаграждения, включая nucleus accumbens. Эта активация вызывает субъективное чувство удовольствия и ослабляет ответы на пугающие стимулы (J.M. Gilman et al., 2008). А вот у алкоголиков в похожих экспериментах отмечалось притупление активации nucleus accumbens после введения спирта, а это значит, что им выпивка уже не приносит такого удовольствия и чувства защищенности, как раньше. У социальных пьяниц алкоголь также усиливает активацию nucleus accumbens при рискованном выборе и подавляет способность мозга анализировать возможность наступления положительных и негативных последствий того или иного поведения в данной ситуации. Другими словами, алкоголь нарушает способность оценивать риск, заставляет испытывать положительные эмоции от рискованного поведения и не думать о последствиях. Влияние алкоголя на мозг имеет и генетические детерминанты: изучаются гены, которые определяют степень дисрегуляции серотонинергических путей, вероятность развития алкогольной зависимости, тревожных, депрессивных симптомов и других проблем с психикой (A. Plenenitas et al., 2015).

И что же с этим делать?

При всей очевидности пагубных последствий пьянства даже в США профилактические меры недостаточно адекватны угрозе. Согласно отчету Центра контроля и профилактики заболеваний США клиницисты обсуждали проблему едва ли с каждым четвертым из участников опроса, определенных как кутежные пьяницы. Хотя, как комментирует директор CDC Tom Frieden, 30 лет исследований показали, что простой скрининг и короткие профилактические беседы эффективно сокращают риск злоупотребления. Необходимо лишь сделать это рутинной практикой. Напомним, что речь идет не о лечении алкоголизма (физической зависимости), а о профилактике рискованного употребления алкоголя у социально адаптированных, вполне нормальных людей.

На помощь клиницистам пришли современные технологии. Небольшое исследование, выполненное в Южной Корее, демонстрирует пользу от применения компьютерных симуляторов, которые уменьшают тягу к алкоголю, создавая в виртуальной реальности сценарии последствий злоупотребления (J.H. Son et al., 2015). В другом исследовании специальное приложение для смартфонов, которое имитирует серию консультаций, также сокращало потребление алкоголя (P.L. Dulin et al., 2015). Наконец, датское исследование показало, что даже простое поощрение занятий физкультурой может достоверно сокращать риск злоупотребления алкоголем (L.K. Ejlsing et al., 2015).

Таким образом, алкоголь вступает в сложные взаимодействия (как острые, так и хронические) со многими системами головного мозга, а суммарные эффекты этих влияний зависят от возраста и генетической предрасположенности человека. В малых количествах алкоголь может быть полезным для мозга. Умеренное потребление ассоциируется со снижением общей смертности, однако эти данные ограничены определенными когортами населения: мужчинами в возрасте 50-64 года и женщинами 65 лет и старше. Психиатрические, неврологические и другие риски от чрезмерного употребления быстро перевешивают полезные эффекты. В свете новых данных о канцерогенности даже малых доз алкоголя его пользу для здоровья следует обсуждать очень осторожно.

По материалам Medscape.com

Перевод с англ. Дмитрия Молчанова



ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Алкоголь и мозг: польза или вред?

Умеренное употребление спиртных напитков длительное время считалось полезным для сердечно-сосудистой системы и мозга, но сегодня этот стереотип требует пересмотра в свете результатов новых исследований. 4

V Международная научно-практическая конференция

«Мозг и сердце»: актуальные проблемы кардионеврологии в междисциплинарном аспекте
А.Н. Пархоменко, О.С. Сычов, С.М. Кузнецова и др. 16-17

Можливості рефлексотерапії

у сучасній клінічній практиці: від першоджерел до інтегрованої системи реабілітації
За матеріалами науково-практичної конференції
«Методи рефлексотерапії в медичній реабілітації дорослих та дітей»
(15-16 жовтня, м. Київ)
О.Є. Коваленко, Т.П. Гарник, Р.О. Моїсеєнко 32-33

Расстройства сна:

современные возможности терапии
Дж.У. Уинклман 36, 38

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА

Розлади аутистичного спектра: український вимір

У червні 2015 року Наказом Міністерства охорони здоров'я № 341 був затверджений
Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації
«Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку)»
І.А. Марценковський. 25-29

ПСИХІАТРІЯ

Дофаминовая гипотеза шизофрении, версии I-III.

Продолжение следует?
Дофаминовая гипотеза шизофрении – одна из самых долговечных идей в психиатрии.
Изначально гипердофаминергия рассматривалась как основная причина развития заболевания, но в последующем эта гипотеза была несколько раз пересмотрена 40-41

ПСИХОТЕРАПІЯ

Психоанализ. Часть 1: подполье подсознания

Наиболее значимым результатом исследователей психоаналитического направления является не столько сложная и неоднозначная в плане эффективности практика, сколько солидные теоретические наработки, чрезвычайно ценные для глубинного понимания психологии человека
Д.В. Русланов 42-43

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Клініко-фармакологічні властивості

оптичних ізомерів кетопрофену
І.С. Чекман, А.М. Дорошенко 3

Нестероидные противовоспалительные средства – от механизма действия к клинической эффективности и безопасности. В центре внимания лорноксикам

Н.В. Бездетко. 13-14

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ

Високі дози трьох вітамінів!^{1,2}
Вітаміни В1, В6, В12, що відіграють важливу роль у роботі нервової системи^{1,2}



Нейрорубін™
Вітаміни В1, В6, В12



1. Інструкція для медичного застосування препарату Нейрорубін™, розчин для ін'єкцій. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Нейрорубін™-Форте Лактаб, таблетки.
Нейрорубін™, розчин для ін'єкцій. Склад: діючі речовини: тіаміну гідрохлорид (вітамін В1), піридоксину гідрохлорид (вітамін В6), ціанкобаламін (вітамін В12); 1 ампула (3 мл) з розчином містить: тіаміну гідрохлориду (вітамін В1) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін В6) 100 мг, ціанкобаламіну (вітамін В12) 1 мг; допоміжні речовини. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Вітамін В1 у комбінації з вітаміном В6 та/або вітаміном В12. Код АТХ А11Д В. Показання. Лікування невритів і невралгій, таких як: невралгія трийничного нерва; мікробіберна невралгія; шість; поперековий свідом (ломбато); плексит (шиюного та плечового сплетіння); коріцеві неврити внаслідок дегенеративних захворювань хребта; пролапсія (ураження лицьового нерва). Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату; алергічні захворювання; виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення; еритремія, еритроцитоз, тромбоцитоз. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості; набілля виділення пролактину; відчуття неспокою; довготривале застосування може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, м'язового, головного болю, запаморочення; тахікардія, циркуляторний колапс; шаноз, набряк легень; шлунково-кишкової розлади, у т.ч. блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку, нудота, кровотеча з органів травного тракту; високі дози препарату можуть призвести до підвищення рівня глутамінової аспартат-амінотрансферази (АСТ) у сироватці крові; свербіж, кропив'янка; реакції у місці введення, підвищення тітності, слабкість, та ін. Інше зберігання. Зберігати при температурі 2-8°C (у холодильнику). Зберігати у недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Мерке ГмбХ, Німеччина. Р.П. МОЗ України №UA/10051/01/01 від 18.09.2014. **Нейрорубін™-Форте Лактаб, таблетки.** Склад: діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить тіаміну гідрату (вітамін В1) 200 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін В6) 50 мг, ціанкобаламіну (вітамін В12) 1 мг; допоміжні речовини. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В1 у комбінації з вітаміном В6 та/або В12. Код АТХ А11Д В. Показання до застосування. Супутня терапія при невротичних болях: невралгія, невротичні болі при гострих або хронічних невритах та поліневритах; есенційне ураження нервової тканини при алкоголізмі, діабетичній полінейропатії, інтоксикації лікарськими препаратами. Протипоказання. Відомі гіперчутливості до вітамінів В1, В6 і В12. Вітамін В1 протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях. Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Вітамін В12 протипоказаний при еритремії, еритроцитозі, тромбоцитозі, порфірії, тому що у хворих на порфірію може розвиватися так звана «реакція спалаху» на вітамін В12, która проявляється погіршенням симптомів хвороби. Побічні реакції. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості. Алергічні реакції зустрічаються досить рідко. З боку нервової системи: відчуття неспокою, нервово збудження, головний біль. З боку серцево-судинної системи: тахікардія. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, відчуття свербіжів, кропив'янка. Інші розлади: тітність, відчуття слабкості, запаморочення, нездужання та ін. Уточнює. По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у білестері по 2 білестери в картонній коробці. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Ашінг-Фарма АГ, Швейцарія. Р.П. МОЗ України №UA/1090/02/01 від 19.07.2012. **Інформація про лікарські засоби. Характеристики, лікувальні властивості лікарських засобів, повна інформація про застосування препаратів та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкціях для медичного застосування. Зберігати в недоступному для дітей місці. Відпускється в аптеках та їх структурних підрозділах за рецептом. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.** - ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби Народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042. Тел. +38 (044) 594-70-80 • www.teva.ua

NR01UA-00004 - Термін придатності проматеріалу – жовтень, 2017 р.

Лікування БОЛЮ без БОЛЮ*



Візуальна аналогова шкала (ВАШ) для оцінювання інтенсивності болю, бали¹

Біль нестерпний	Біль сильний	Біль помірний	Біль помірний	Біль легкий	Біль відсутній
10 балів	8 балів	6 балів	4 бали	2 бали	0 балів
Біль вимагає постільного режиму	Біль заважає основним потребам	Біль заважає концентруватися	Біль заважає діяльності	Біль можна ігнорувати	Біль відсутній



Олфен™ -75
Диклофенак натрію



* Інструкція для медичного застосування препарату Олфен™-75, розчин для ін'єкцій. 1. Бивальцев В.А., Бельх Е.Г., Алексеев Н.В., Сорокохов В.А. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: методические рекомендации / Иркутск: ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, 2013. – 32 с.
Олфен™-75, розчин для ін'єкцій. Склад: 2 мл розчину (1 ампула) містить диклофенак натрію 75 мг і лідокаїну гідрохлориду 20 мг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А В05. Показання. Призначено у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій при таких станах: загострення запальних чи дегенеративних форм ревматизму; гострі напади подагри; ниркова та печінкова колька; біль, запалення та набряк після травм та хірургічних втручань. Протипоказання. Відомі гіперчутливості до діючих речовин або до будь-яких інших компонентів препарату; кровотеча або перфорація в ділянці ШКТ; активна або рецидивна форма виразкової хвороби; запальні захворювання кишечника; печінкова недостатність; ниркова недостатність; застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ІХС у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій; при аортостенозі або при використанні апарату штучного кровообігу; атріовентрикулярна блокада II і III ступеня, високій ризик істотної брадикардії; порушення згортання крові; масові порфірії. Побічні реакції. Асиміляційний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми, диспепсія, метеоризм, анорексія та ін. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Мерке ГмбХ, Німеччина. Р.П. МОЗ України №UA/1122/01/01 від 18.08.2011. **Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Повна інформація про застосування препаратів та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Зберігати в недоступному для дітей місці. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.** - ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби Народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042. Тел. +38 (044) 594-70-80 • www.teva.ua

OLF-UA-00004 - Термін придатності проматеріалу – серпень, 2016 р.

SANOFI в епілептології

**Депакін* — перша лінія терапії епілепсії
у дітей та дорослих
як при генералізованих, так і при фокальних типах нападів****



ЩОРІЧНИЙ
КОНКУРС
ПРОФЕСІОНАЛІВ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ГАЛУЗІ УКРАЇНИ
ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ РОКУ 2011

Показання

- Дорослі та діти.¹⁻⁴ У вигляді монотерапії або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для:
 - лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто;
 - лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без).
- Діти.³ Профілактика повторних нападів після однієї або більше фебрильних судом відповідно до критеріїв ускладнених фебрильних судом, коли переривчаста профілактика бензодіазепінами неефективна.

UA.VPA.14.02.02

Спосіб застосування та дози:

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами. Печінкова порфірія. Комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробоя (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Діти з масою тіла менше 17 кг. Діти віком до 6 років (тільки для таблетованих форм препарату у зв'язку з ризиком потрапляння таблетки у дихальні шляхи при ковтанні).

Побічні реакції.

Можливі побічні реакції з боку крові та лімфатичної системи, нервової системи, органів слуху та рівноваги, травного тракту, нирок і сечовивідних 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.

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

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

** NICE — Clinical Guideline 20: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, 2004. www.nice.org.uk/CG020NICEguideline

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Хроно 300 мг. Наказ МОЗ України від 30.08.2011 № 542. Реєстраційне посвідчення № UA/10298/01/01.

² Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Хроно 500 мг. Наказ МОЗ України від 30.08.2011 № 542. Реєстраційне посвідчення № UA/10118/01/01.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Депакін. Наказ МОЗ України від 20.11.13 № 991. Реєстраційне посвідчення № UA/3817/01/01.

⁴ Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Ентерік 300. Наказ МОЗ України від 03.01.12 № 2. Реєстраційне посвідчення № UA/2598/02/01.

Депакін Хроно 500 мг — переможець у номінації «Препарат року» Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея-2011». Додаток № 1 від 31.08.2011 до Договору № 01/17 від 31.08.2011.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичних конференціях. Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

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



З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ

XIX конференция Украинской противоэпилептической лиги

А.Е. Дубенко, Т.А. Литовченко, М.М. Орос и др. 8-9

Організація надання допомоги пацієнтам

з острим порушенням мозкового кровообігу

в умовах спеціалізованого інсультного відділення

Інсультне відділення Вінницької обласної психоневрологічної лікарні – спеціалізоване відділення з застосуванням новітніх технологій, в якому надається допомога пацієнтам з інсультом в найгострішому періоді судинної події. Відділення працює за принципами європейської моделі інсультного блоку (stroke unit), де на якість результату впливають множинні фактори

В.Л. Клочко, Т.Г. Височанська, Г.О. Кривенко та ін. 10

Болевые синдромы при демиелинизирующих заболеваниях

нервной системы: клиническая характеристика

и современная медикаментозная терапия

Л.И. Соколова. 15

Активирование модифицирующего и хондропротекторного

действия крема Артифлекс методом фонофореза

в терапии дегенеративно-дистрофических изменений

позвоночника

Л.Ф. Васильовская, В.В. Васильовский. 18

Эволюция противоэпилептической терапии.

Краткий исторический очерк

(продолжение, начало в номере 1/2015)

Т.А. Литовченко, Ю.И. Горанский 19-20

Эффективность прегабалина при хронической поясничной боли

с нейропатическим компонентом 21

Актуальные и нерешенные вопросы эпилептологии

По материалам XIX конференции Украинской противоэпилептической лиги (17-19 сентября, г. Одесса)

Т.А. Литовченко, О.П. Мостовая, Ю.И. Горанский 22-24

Синдром хронической усталости: современная дефиниция

и обоснование нейрометаболической терапии

Даже в развитых странах, где выделяются средства на научные исследования СХУ, этот диагноз выставляется редко. В Международной классификации болезней

10-го пересмотра СХУ кодируется в рубрике неврологических заболеваний как синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции (G93.3).

Хотя СХУ является скорее диагнозом исключения, существуют диагностические критерии данного заболевания 35

ДИТЯЧА НЕВРОЛОГІЯ

Головная боль у детей и подростков:

современные возможности диагностики и лечения (опыт США)

Хроническая головная боль у детей встречается не реже, чем у взрослых, но характеризуется специфическими отличиями, которые могут затруднять дифференциальную диагностику. Подходы к лечению также отличаются: не все препараты с доказанной эффективностью у взрослых являются оптимальным выбором для детей, кроме того необходимо помнить о возрастных противопоказаниях и педиатрических дозах 31

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

Редакційна колегія

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

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB № 14866-3837P від 15.01.2009 р. Передплатний індекс 37633
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	
ШЕФ-РЕДАКТОР	Дмитро Молчанов	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	
	Анна Аксьонова	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
	Дизайнери	
	Олена Дудко	
	Максим Маліков	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу. 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
	Ірина Лесько	
	Наталія Дехтяр	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Газету віддруковано в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.
	МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	
	Юлія Башкірова	
	Інна Головка	Підписано до друку 30.10.2015 р. Замовлення № . Наклад 15 000 прим.
	Зоя Маймескул	
	Мирослава Табачук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
	ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	
	Сергій Бадеха	

XIX конференція Української противозепілептичної ліги

17-19 сентября в г. Одесса состоялась традиционная конференция Украинской противозепілептичной лиги (УПЭЛ) «Эпилепсия и пароксизмальные состояния». Трехдневная научная программа была насыщенной и разнообразной. Диагностика и лечение эпилепсии и эпилептических синдромов – сложные и наукоемкие задачи повседневной практики, для выполнения которых объединяют усилия неврологи, психиатры, нейрохирурги, радиологи и другие специалисты. Диагноз эпилепсия влечет за собой серьезные последствия для пациента в социальной и правовой сферах. Терапия дорогостоящая, непрерывная, часто пожизненная. Несмотря на изданные Международной противозепілептичной лигой (ILAE) обзоры доказательств эффективности противозепілептических препаратов (ПЭП), не разработаны четкие практические критерии выбора лекарственных средств для терапии определенных типов эпилептических приступов и синдромов. Дискутируются вопросы, когда начинать и когда прекращать лечение. Недостаточно изучена эффективность и безопасность комбинаций различных ПЭП. В эпилептологии остается еще много спорных вопросов, которым посвятили свои выступления ведущие отечественные специалисты.



Ведущий научный сотрудник ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Андрей Евгеньевич Дубенко осветил вопросы ведения пациентов с эпилептическим статусом.

– Эпилептический статус (ЭС) определяется экспертами ILAE как «стойкое эпилептическое состояние» с повторяющимися или непрерывными приступами, которые продолжаются более 30 мин, или между которыми больной не может полностью восстановить свое нормальное психическое и неврологическое состояние. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра, ЭС классифицируется в рубрике G41. ЭС может быть судорожным или бессудорожным, генерализованным или парциальным. Причиной развития ЭС не обязательно является эпилепсия, но также целый ряд патологий головного мозга и системных заболеваний: острые нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, опухоли, дисметаболические состояния (алкогольная абстиненция, диабет, порфирия, уремия, острая надпочечниковая или тиреоидная недостаточность) и др.

Важно понимать, что ЭС – это острое неотложное состояние с момента его развития, при котором пациенты нуждаются в немедленной госпитализации и интенсивной терапии для предотвращения нейронального повреждения и системных осложнений, в первую очередь – кардиореспираторных. Ошибки в диагностике и лечении ЭС приводят к инвалидизации и смерти. Даже в наше время смертность от ЭС доходит до 30-50%. Декомпенсация мозгового метаболизма происходит через 30 мин неконтролируемой судорожной активности, и этим сроком ограничивается терапевтическое окно.

Лечение ЭС должно иметь одновременно четыре направления:

- 1) прекращение приступов;
- 2) предотвращение повторных приступов;
- 3) устранение причин ЭС;
- 4) лечение осложнений.

Проблемой при выборе терапии является дефицит доказательных данных (сложности проведения соответствующих контролируемых исследований), а также различия в вопросах лицензирования инфузионных ПЭП в разных странах.

Согласно рекомендациям ILAE (2007) на ранней стадии развития тонико-клонического ЭС у взрослых показано введение бензодиазепинов. Если адекватные дозы лоразепама или диазепама не обеспечивают контроля над судорожным синдромом, следует сделать вывод о наступлении второй стадии ЭС и переходить к инфузионному введению ПЭП. Препаратами выбора являются фенитоины или фенobarбитал. Третьей ступенью терапии при резистентности ЭС к ПЭП является применение внутривенного наркоза с постоянным мониторингом электроэнцефалограммы.

Частая ошибка терапии ЭС – пренебрежение поддерживающей противозепілептической терапией на фоне достигнутого облегчения состояния после введения короткодействующих бензодиазепинов. Особенно это касается случаев, когда причиной развития ЭС стала отмена или пропуск приема ПЭП.

Как показали некоторые исследования, альтернативные способы назначения противосудорожных препаратов на догоспитальном этапе (интраназальный или буккальный мидазолем, ректальный диазепам) более эффективны, чем отсроченная терапия в стационаре.

В Украине эти формы препаратов не зарегистрированы, что ограничивает оказание неотложной помощи, особенно детям. Также отсутствуют фенитоины, лоразепам и инъекционные барбитураты, поэтому подходы к лечению ЭС, описанные в Унифицированном клиническом протоколе «Эпилепсии у взрослых» (приказ МЗ Украины № 276 от 17.04.2014), несколько отличаются от рекомендаций ILAE.

Обязательна госпитализация пациента в отделение интенсивной терапии и его ведение с участием анестезиолога-реаниматолога. Из бензодиазепинов доступно внутривенное введение

диазепама. Хорошей альтернативой фенитоину на стадии развернутого ЭС может быть инфузионное введение вальпроата натрия в дозе до 1500 мг (не более 500 мг струйно). Вальпроевая кислота в дозе до 4000 мг/сут также вошла в УКПМП в качестве противозепілептической терапии на стадии резистентного ЭС.

Систематический обзор исследований с включением данных 860 взрослых пациентов и детей показал, что при бензодиазепинрезистентном ЭС общий уровень ответа на терапию внутривенной формой вальпроата составил 70,9%. Наиболее эффективным был следующий режим дозирования: 15-45 мг/кг в виде болюса (6 мг/кг/мин) с переходом к инфузии 1-3 мг/кг/ч. Частота нежелательных явлений в целом не превышала 10%. Показана хорошая кардиореспираторная переносимость вальпроата даже в высоких дозах и режиме быстрой инфузии. Исследователи сделали вывод, что внутривенный вальпроат – это эффективное и безопасное лечение пациентов с установленным ЭС, у которых применение обычных препаратов первой линии терапии, включая бензодиазепины, было неэффективным (E. Trinka et al., 2014).

Те же исследователи представили данные об эффективности леветирацетама, которые позволяют расценивать его как альтернативный резерв.

Таким образом, применение инъекционного вальпроата натрия (Депакин) при ЭС целесообразно и оправдано в Украине при отсутствии регистрации ряда лекарственных средств, необходимых для адекватной терапии этого состояния.



Заведующая кафедрой невропатологии и детской неврологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Анатольевна Литовченко напомнила принципы рациональной политерапии эпилепсии.

– Согласно УКПМП «Эпилепсия у взрослых» при неэффективности монотерапии вторым ПЭП (в адекватных дозах и достаточной длительности) переход на прием третьего ПЭП в режиме монотерапии возможен только у пациентов с очень редкими припадками. Обычно рекомендуется переход на терапию двумя ПЭП. Из первых двух ПЭП выбирают препарат, который был более эффективным и лучше переносился, к нему присоединяют лекарственное средство первой или второй линии выбора. Возможна комбинация ранее назначенных ПЭП или одного из них с любым препаратом первой и второй линий выбора с учетом фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. Комбинации больше трех ПЭП считаются неэффективными из-за невозможности спрогнозировать взаимодействия препаратов и неизбежной суммы побочных эффектов.

Преимущество второй монотерапии перед дуотерапией не доказано: в исследованиях не получено достоверных различий по частоте терапевтического ответа (W. Loshner, D. Schmidt, 2004; M. Brodie, 2005). Следует принимать во внимание такие преимущества монотерапии, как минимизация стоимости лечения, предсказуемость фармакокинетики, фармакодинамики, побочных эффектов. К потенциальным преимуществам политерапии относят повышение эффективности контроля приступов, возможность быстрого достижения терапевтического эффекта при применении меньших доз каждого из ПЭП в комбинации.

Политерапия необходима 30-50% пациентов с неудовлетворительным контролем приступов на монотерапии. Кроме того, при некоторых эпилептических синдромах у детей показана стартовая политерапия (например, при синдроме Леннокса-Гасто, миоклонически-астатической эпилепсии).

При выборе комбинированной терапии следует учитывать специфику действия препаратов на определенные типы приступов, доказательства эффективности, показатели безопасности, спектры побочных эффектов. Теоретическими преимуществами обладают комбинации ПЭП с разными механизмами действия, однако сегодня этот постулат устарел, поскольку все ПЭП считаются поливалентными, кроме того, могут иметь место дополнительные малоизученные механизмы. В современном понимании рациональная политерапия – это такое фармакодинамическое взаимодействие двух ПЭП, при котором взаимно усиливается их

противосудорожный эффект без какой-либо потенциации токсичности (S. Shorvon, E. Perucca, J. Engel, 2009).

Важное значение имеют пути метаболизации и выведения препаратов, которые назначаются в комбинации, особенно для тех ПЭП, которые являются индукторами или ингибиторами ферментов системы цитохрома P450. Желательно назначение ПЭП с разными путями метаболизма и выведения.

С учетом перечисленных факторов и клинических данных выделяют рациональные и нежелательные комбинации ПЭП. Соли вальпроевой кислоты в связи с широким спектром противозепілептической активности и хорошими показателями безопасности составляют рациональные комбинации с карбамазепинами, этосукцимидом, клоназепамом, ламотриджином, топираматом (Л.Р. Зенков, 2011). Эти комбинации являются примером сочетания препаратов с различными механизмами действия, характеризуются высокой эффективностью при различных типах приступов, хотя некоторые из них, например вальпроат + ламотриджин, вальпроат + карбамазепин, требуют мониторинга концентраций препаратов в крови из-за возможных фармакокинетических взаимодействий.

В то же время известны эффективные комбинации ПЭП со схожими механизмами действия: фенobarбитал + бензодиазепин, фенobarбитал + фенитоин.

Наконец, следует помнить о том, что абсолютно безопасных комбинаций не существует. Любая комбинация ПЭП может вызывать редкие, но серьезные специфические осложнения.



Доктор медицинских наук Михаил Михайлович Орос (Ужгородский национальный университет) сделал доклад на тему коморбидности эпилепсии и депрессии.

– Взаимосвязь эпилепсии и депрессии изучается давно, а с появлением методов визуализации функционирующего мозга были обнаружены общие морфологические субстраты этих двух состояний, например в области гиппокампа. Наряду с данными клинических наблюдений это позволяет утверждать, что депрессия при эпилепсии не является только невротической реакцией на приступы, она связана с механизмами эпилептогенеза (E. Cramer et al., 2011).

Частота депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией, по данным разных авторов, варьирует от 11 до 62%, но большинство исследователей сходятся на цифре 30%. У пациентов с впервые выявленной эпилепсией депрессия в анамнезе наблюдалась в 7 раз чаще, чем в общей популяции, а у лиц с фокальной эпилепсией – в 17 раз чаще (A.M. Kanner et al., 2003; S.D. Shorvon et al., 2011). С другой стороны, у лиц, которые перенесли большой депрессивный эпизод, эпилепсия развивается в 4 раза чаще, чем в общей популяции (Hessdorfer, 2006). В пользу патогенетической связи аффективных расстройств с пароксизмальными свидетельствами и такие факты:

- стимуляция вагуса, предложенная как метод лечения фармакорезистентных форм эпилепсии, также эффективна при тяжелой депрессии;
- эффективность мелатонинергической терапии при эпилепсии и депрессии;
- некоторые ПЭП применяются также для терапии пациентов с биполярным расстройством и обладают высокой эффективностью в депрессивной фазе.

Факторы, которые способствуют развитию и поддержанию депрессии у пациентов с эпилепсией:

- большая длительность недиагностированных и нелеченных эпилептических приступов;
- стигматизация и социальная дискриминация в связи с диагнозом эпилепсии;
- влияние противозепілептической терапии на эмоционально-волевую сферу.

Последний фактор следует учитывать при выборе ПЭП для длительной терапии эпилепсии, особенно у пациентов с предрасположенностью к расстройствам настроения. Одни ПЭП на фоне хорошего контроля эпилептических приступов могут вызывать симптомы депрессии (барбитураты, клоназепам, фелбамат, топирамат, вигабатрин), в то время как другие проявляют свойства стабилизаторов настроения (вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин).

Вальпроаты, обладая широким спектром противозепілептической активности, являются оптимальным выбором для монотерапии многих впервые диагностированных форм эпилепсии, в том числе при неутонченном диагнозе и у пациентов с симптомами депрессии. Комбинация вальпроевой кислоты с леветирацетамом считается одной из наиболее эффективных по частоте достижения контроля над эпилепсией и одновременно наиболее безопасной и хорошо переносимой (G. Giussani, E. Beghi, 2013), в том числе в отношении когнитивной и психоэмоциональной сферы.

Однако, принимая решение о назначении левитирацетам пациентам с нестабильным настроением, следует дифференцировать депрессивное расстройство от тревожного. Комбинацию с левитирацетамом нежелательно использовать у больных с тревогой в связи с повышенным риском развития психотических симптомов.

Терапия депрессии также влияет на течение эпилепсии. Изучалась ассоциация между приемом антидепрессантов и риском развития эпилептического припадка. По этой шкале предпочтительными для пациентов с эпилепсией являются сертралин, пароксетин, мirtазапин и эсциталопрам, в то время как применения amitриптилина в дозах выше 200 мг, бупропиона в дозах выше 300 мг, флуоксетина, флувоксамина, имипрамина следует избегать в связи с более высоким риском эпилептогенеза (M.S. Thome-Souza et al., 2009).

Лектор поделился собственным наблюдением двух групп пациентов с эпилепсией и тревожно-депрессивными расстройствами, которым назначали или не назначали антидепрессанты. Через 6 мес в группе лечения антидепрессантами симптомы депрессии и тревоги были выявлены у 66% пациентов, а в группе без терапии антидепрессантами — у 82%, причем 14% больных, которые избавились от депрессивно-тревожной симптоматики, принимали ламотриджин для лечения эпилепсии. С другой стороны, правильно подобранная терапия антидепрессантами может способствовать достижению лучшего контроля над эпилептическими припадками. Через 6 мес у 16% пациентов, которым были назначены антидепрессанты, частота припадков уменьшилась более чем на 50% без коррекции противосудорожной терапии.



Директор Украинского медицинского центра реабилитации детей с органическими поражениями нервной системы МЗ Украины (г. Киев), главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская неврология» Владимир Юрьевич Мартынюк посвятил свое выступление социальным аспектам детской эпилептологии в Украине.

— Благодаря образовательной инициативе УПЭЛ подходы к лечению эпилепсии, которые применяются в Украине, соответствуют лучшему мировому опыту. У большинства детей на фоне правильно подобранной медикаментозной терапии припадки отсутствуют или возникают редко, что позволяет им без ограничений находиться в детских коллективах дошкольных учреждений и общеобразовательных школах, заниматься спортом и другими видами активности. Однако в нашей стране все еще наблюдается дискриминация детей с эпилепсией. Есть данные, что около 40% таких детей посещают школу, остальные необоснованно переводятся на индивидуальное домашнее обучение. В.Ю. Мартынюк напомнил, что решения психолого-медико-педагогических комиссий носят сугубо рекомендательный характер, и только родители могут определять, где и в какой форме их ребенок будет получать образование.

Еще один вызов эпилепсии украинскому обществу — высокая стоимость длительного лечения современными ПЭП, которая часто превышает бюджет среднестатистической семьи. Поэтому необходимо дальнейшее расширение перечня препаратов, которыми бесплатно или с частичной компенсацией обеспечиваются дети-инвалиды с диагнозом эпилепсии.

Каждому ребенку с эпилепсией, так же как и детям без этого заболевания, необходимо предоставить достаточно возможностей для развития, социализации и самореализации. С этой целью написана концепция социальной педиатрии или комплексной медико-социальной реабилитации детей с ограничениями жизнедеятельности, которая прошла этап общественного обсуждения, получила поддержку в МЗ Украины и сейчас находится на рассмотрении профильного комитета Верховной Рады Украины.

При поддержке компании «Санофи» Украинским медицинским центром реабилитации детей с органическими поражениями нервной системы МЗ Украины совместно с Институтом специальной педагогики подготовлены и изданы методические пособия для педагогов, в которых рассматриваются возможности инклюзивного образования детей с эпилепсией:

«Особлива дитина. Епілепсія: виходимо з тіні» (під ред. Колупаєвої А.А., Мартинюка В.Ю. — К.: ТОВ «Люди в білому», 2014. — 48 с).

«Медико-соціальна адаптація дітей, хворих на епілепсію, в організовані дитячі колективи» (Моїсенко Р.О., Мартинюк В.Ю., Колупаєва А.А. та співавт. — К.: 2014. — 19 с.).

Украина поддерживает инициативу ILAE и Международного бюро эпилепсии по проведению в феврале Международного дня эпилепсии («Фиолетовый день»). В эти дни проводятся развлекательные программы для детей с эпилепсией, пресс-конференции и круглые столы с участием специалистов МЗ, педагогов, представителей общественных организаций, а также семинары для родителей. Приятно, что к этим инициативам подключается волонтерское движение.

В резолюции аудиоселекторного совещания, которое состоялось в феврале 2015 года, были озвучены следующие данные, резюмирующие успехи и проблемы борьбы с эпилепсией в Украине:

- эффективность лечения эпилепсии у детей составляет до 70%;
- 40-80% детей принимают назначенные ПЭП нерегулярно;
- 40% детей с эпилепсией сталкиваются с проблемами в школе.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Одесского национального медицинского университета Юрий Иванович Горанский осветил вопросы выбора моно- и политерапии парциальных припадков.

Эволюция лечения эпилепсии прошла путь от монотерапии барбитуратами (1912-1938) к политерапии, основанной на представлениях о суммации терапевтических эффектов разных ПЭП в небольших дозах (1938-1990), и к современным представлениям о рациональной монотерапии и политерапии. В настоящее время оптимальным выбором для ранее не леченных пациентов считается монотерапия, но при неэффективности первой монотерапии нет достаточного количества доказательных данных, чтобы однозначно рекомендовать один из двух возможных сценариев — переход на вторую монотерапию альтернативным ПЭП первой линии или присоединение второго ПЭП к первому. По данным L.J. Stephen, M.J. Brodie (2012), 65% пациентов после постановки диагноза эпилепсии получают монотерапию, а 35% — комбинированную терапию.

В связи с доказанной эффективностью вальпроатов при разных типах фокальных и генерализованных припадков эти препараты составляют первую линию монотерапии эпилепсии. Дополнительным аргументом является низкий потенциал аггравации (усиления) припадков на фоне терапии вальпроатами, что подтверждается данными метаанализа исследований. Это позволяет назначать соли вальпроовой кислоты при недифференцированных припадках, что, по оценкам британских экспертов, происходит в 35% случаев даже в практике опытных эпилептологов.

Растет интерес к ПЭП новой генерации, которые в режиме монотерапии, а также в дополнение к текущей терапии обеспечивают высокий процент ремиссий. Такие данные получены в отношении левитирацетам и лакосамида. Исследование RELACOVA показало, что для контроля парциальных припадков у взрослых оптимальной является комбинация лакосамида с препаратами, не относящимися к блокаторам натриевых каналов, в частности с вальпроатами (V. Villanueva et al., 2012). У 38% пациентов частота приступов уменьшилась вдвое или больше после назначения лакосамида дополнительно к текущей терапии вальпроатом, левитирацетамом или топирама-том.

При выборе моно- или политерапии эпилепсии приходится учитывать специфические побочные эффекты ПЭП, к которым одни пациенты могут быть более уязвимы, чем другие. Под рациональной политерапией следует понимать безопасное сочетание двух или трех ПЭП, которые обеспечивают приемлемый контроль эпилептических припадков при хорошей переносимости. Применение более трех ПЭП в комбинации не повышает эффективность терапии, но связано с риском непредсказуемых взаимодействий, в том числе опасным усилением побочных эффектов, поэтому не рекомендуется.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого Лидия Борисовна Марьяненко представила доклад «Роль ЭЭГ в выборе тактики лечения эпилепсии».

- При эпилепсии ЭЭГ-исследование позволяет решать следующие задачи:
 - подтвердить диагноз;
 - классифицировать припадки;
 - диагностировать эпилептический статус;
 - определить локализацию эпилептогенного очага;
 - контролировать эффективность терапии, особенно при идиопатических генерализованных эпилепсиях (ИГЭ), а также определить токсические влияния назначенных ПЭП;
 - предсказать повторение припадка после первого неспровоцированного припадка или отмены ПЭП.

Вместе с тем даже при правильно выполненной ЭЭГ возможны гипер- и гиподиагностика эпилепсии. Эпилептиформные нарушения на ЭЭГ можно выявить у 1-5% здоровых лиц без припадков. У каждого второго больного с припадками при рутинной ЭЭГ не обнаруживается патологической активности, а у 10% пациентов эпилептиформная активность может отсутствовать в течение всего курса заболевания (B. Abou-Khalil, 2006).

ЭЭГ не имеет нозологической специфичности, но позволяет дифференцировать генерализованные и фокальные разряды, что помогает различать идиопатические и симптоматические/криптогенные формы эпилепсии. Генерализованные эпилепсии диагностируются при наличии билатерально синхронных генерализованных разрядов эпилептиформной активности без очагового начала и окончания.

Хорошо известны специфические ЭЭГ-паттерны, характерные для определенных клинических форм ГЭ: спайк-волны

частотой 3-3,5 Гц при типичных абсансах и 2,5 Гц при атипичных абсансах, полиспайк-волны при ювенильной миоклонической эпилепсии Янца, гипсаритмия при синдроме Веста.

В недавней опубликованной статье J. Dobesberger и соавт. (2015) ставят под сомнение возможность дифференциации первично и вторично генерализованных припадков по клиническим данным, в том числе на основании записи видео-ЭЭГ, поскольку их длительность одинакова. И хотя считается, что первично генерализованные припадки более характерны для идиопатических эпилепсий, также обсуждается их фокальное происхождение из коры лобных долей с очень быстрым вовлечением обоих полушарий. При очаговых формах эпилепсии могут возникать изолированные генерализованные судорожные припадки, которые клинически не имеют фокального начала из-за того, что иктальные разряды возникают из «немых» зон коры.

Из-за диагностических трудностей почти половина пациентов с ИГЭ (48%) получают неправильное лечение, которое приводит к фармакорезистентности (S. Benbadis, 2003). Карбамазепин и сегодня продолжают назначать во вред детям с абсансными синдромами и ювенильной миоклонической эпилепсией, при которых этот ПЭП противопоказан (A. Parker, 1998). Карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, вигабатрин, габапентин абсолютно противопоказаны при ИГЭ. Препаратами первой линии являются вальпроаты (Депакин). У альтернативных ПЭП есть ограничения. Ламотриджин и этосуксимид могут усиливать миоклонии. Хотя этосуксимид эффективно устраняет абсансы, он не предотвращает развитие генерализованных тонико-клонических припадков при абсансных формах ИГЭ. Левитирацетам, который эффективно устраняет генерализованные миоклонические припадки, не рекомендуется при абсансных формах ИГЭ.

ЭЭГ позволяет диагностировать по характерным признакам ряд доброкачественных фокальных эпилепсий детского возраста: доброкачественную затылочную эпилепсию Панайотопулоса, доброкачественную затылочную эпилепсию (вариант Гасто), роландическую эпилепсию.

Целесообразность лечения идиопатических фокальных форм эпилепсии остается предметом дискуссий. Препаратами выбора являются вальпроаты, карбамазепин, сультам при роландической эпилепсии у детей.

Симптоматические и криптогенные фокальные эпилепсии чаще диагностируются у взрослых. ЭЭГ-исследование в совокупности с данными МРТ помогает четко определить фокус эпилептогенной активности. Однако при очаговых эпилепсиях возможна вторичная билатеральная синхронизация эпилептиформных нарушений, что следует помнить при проведении дифференциальной диагностики с идиопатическими первично генерализованными эпилепсиями. На ЭЭГ в этом случае важно уловить фокальное начало или окончание припадка.

При лечении фокальных и вторично генерализованных припадков допускается более широкий выбор ПЭП. Нет противопоказанных препаратов, способных вызывать аггравацию припадков, как при идиопатических миоклонических и абсансных эпилепсиях. Когда не удается установить тип припадков по клиническим проявлениям и данным ЭЭГ, остается актуальной рекомендация выбора ПЭП широкого спектра действия, в первую очередь — вальпроатов.

На последнем Международном конгрессе эпилептологов в г. Стамбуле много внимания уделялось вопросу, нужно ли лечить эпилептиформную активность, обнаруженную на ЭЭГ у клинически здоровых лиц, в состоянии ремиссии эпилепсии, у пациентов с психоневрологическими проблемами? P. VanBogaert в своем докладе обосновал значение межприступных эпилептиформных разрядов (МЭР) как независимого фактора риска когнитивного дефицита. В проспективном исследовании детей 6-14 лет, которых обследовали в течение 3 мес после первого эпилептического припадка, когнитивные функции были хуже у тех, кто имел МЭР на первой ЭЭГ (Fastenau et al., 2009). Aarts и соавторы еще в 1984 году описали транзиторные когнитивные расстройства (ТКР) у 50% пациентов с субклиническими МЭР. Высказывалось предположение, что патофизиологической основой ТКР является транзиторное угнетение функциональных сетей мозга. На данный момент проведено только одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором показано улучшение поведения детей при исчезновении МЭР на фоне лечения ламотриджином (Pressler et al., 2005). Данные относительно взрослых пациентов ограничены.

Таким образом, на сегодняшний день нет убедительных доказательств «за» или «против» лечения бессимптомных МЭР. С практической точки зрения бессимптомных лиц лечить не рекомендуется, поскольку риск от приема ПЭП превышает сомнительную пользу терапии. Возможность лечения следует рассматривать при наличии когнитивных расстройств, регрессе познавательных функций или появлении неврологических симптомов, которые нельзя объяснить подлежащей этиологией, коморбидными состояниями или припадками (I.S. Fernandes et al., 2015).

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



В.Л. Клочко, головний лікар; **Т.Г. Височанська**, завідувач інсультним відділенням; **Г.О. Кривенко**, завідувач рентгенологічним відділенням; **О.В. Височанський**, **Н.В. Карпенко**, **І.В. Капітанчук**, **Н.В. Коробчук**, **Т.В. Костенко**, **Є.О. Костенко**, **С.І. Матіюк**, **Л.В. Сініцька**, **Т.В. Смотрицька**, **М.М. Черній**, **Ю.В. Чирка**, **Ю.В. Щербанюк**, Вінницька обласна психоневрологічна лікарня ім. академіка О.І. Ющенка

Організація надання допомоги пацієнтам з гострим порушенням мозкового кровообігу в умовах спеціалізованого інсультного відділення

На базі Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. О.І. Ющенка з червня 2004 року функціонує інсультне відділення № 22 на 15 ліжок, яке забезпечує цілодобову ургентну допомогу населенню Вінницької області. Обласне інсультне відділення є однією зі складових частин центру цереброваскулярної нейрохірургії, створеного 2000 року, до якого входять відділення нейрохірургії, відділення анестезіології та реанімації, рентгенологічне відділення з кабінетом спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), відділення цереброваскулярної патології № 5, що вдало поєднує всі етапи надання допомоги пацієнтам з інсультом.



Т.Г. Височанська

У відділенні крім 10 ліжок інтенсивної терапії для пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) знаходяться 5 ліжок клініки ТІА, які використовуються для обстеження хворих з перенесеною транзиторною ішемічною атакою та визначення для них об'єму вторинної профілактики інсульту. Згідно з чинним сучасним визначенням транзиторна ішемічна атака — це гостре порушення мозкового кровообігу, симптоматика якого зникає через годину. Такі пацієнти або вступають до відділення з ознаками ГПМК, або відмічають в анамнезі подібні зміни.

Незважаючи на мінучість неврологічної симптоматики, пацієнти з ТІА потребують обстеження згідно з чинним протоколом МОЗ, визначення факторів ризику інсульту та призначення відповідної вторинної профілактики інсульту. Таким хворим повинна приділятися така ж увага, як і пацієнтам із значним неврологічним дефіцитом, тому що вони мають високий ризик виникнення великого інсульту протягом перших 7-10 днів після першого епізоду.

Інсультне відділення Вінницької обласної психоневрологічної лікарні — спеціалізоване відділення з застосуванням новітніх технологій, в якому надається допомога пацієнтам з інсультом в найгострішому періоді судинної події. Відділення працює за принципами європейської моделі інсультного блоку (stroke unit), де на якість результату впливають:

- професійна компетентність, досвід роботи, відповідне навантаження та мотивація кожного ланцюжка медичного персоналу відділення;
- кожний крок персоналу відділення відображається у вигляді окремого документу на кожному етапі роботи;
- наявність мультидисциплінарної команди фахівців, до складу якої входять лікарі з певним рівнем знань щодо лікування інсульту та середній медичний персонал, на який покладається основна частина роботи з цілодобового догляду за пацієнтами та виконання реабілітаційних заходів в найгострішому періоді інсульту.
- В умовах лікарні створені умови, завдяки яким можна впливати на результат лікування інсульту:
 - цілодобова доступність виконання СКТ та скринінгового дуплексного обстеження пацієнтів при вступі у відділення;
 - ургентна клініко-діагностична лабораторія;
 - можливість консультування пацієнтів фахівцями — кардіологом, окулістом, ендокринологом, нейрохірургом, афазіологом (логопед з навичками корекції порушень ковтання), анестезіологом-реаніматологом;
 - наявність блоку інтенсивної терапії з обладнанням для моніторингу та можливістю надання допомоги анестезіолога-реаніматолога за необхідності.

Головне навантаження в роботі відділення лягає на плечі середнього медичного персоналу, чисельність якого переважає в штатному розкладі. Це дозволяє забезпечити адекватне спостереження та належний догляд за кожним пацієнтом. Медичні сестри, обізнані в догляді за пацієнтами з ГПМК, володіють навичками моніторингу вітальних та неврологічних функцій, годування, ранньої вертикалізації та реабілітації, догляду за ротовою порожниною та шкірою.

Лікування та об'єм реабілітаційних заходів проводиться відповідно до локальних протоколів, які створені на принципах доказової медицини і є обов'язковою умовою результативної праці персоналу інсультного блоку. Використання затверджених протоколів дисциплінує медичний персонал, запобігає виконанню непотрібних обстежень та використанню зайвих та неефективних лікарських препаратів. Дотримання протоколів в лікуванні пацієнтів дозволяє раціонально використовувати клінічно-діагностичні можливості лікарні, заощаджувати кошти пацієнта на лікування.

Крім того, всі дії чергового персоналу передбачені розробленими у відділенні «Кроками», які регламентують

перелік та об'єм дій чергового лікаря та середнього персоналу в умовах інсультного відділення. Така організація роботи інсультного блоку дозволяє швидко реагувати на зміни стану пацієнта та вчасно надавати необхідну допомогу. «Кроки» — додатково розроблений алгоритм злагодженої роботи всіх ланок персоналу відділення.

В найгострішому періоді інсульту головним завданням є моніторинг життєво важливих функцій та відновлення гомеостазу. Протокол надання допомоги обов'язково включає адекватну нутритивну підтримку та профілактику ускладнень, таких як аспіраційна пневмонія, тромбози глибоких вен, пролежні, уретральна інфекція, біль в плечовому суглобі, контрактури кінцівок.

Обов'язковим є забезпечення з моменту вступу цілодобового реабілітаційного догляду від корекції позиціонування тіла пацієнта до своєчасної ранньої мобілізації.

Огляд пацієнтів суміжними фахівцями надає можливість вчасно попередити можливі ускладнення та скорегувати необхідну медикаментозну терапію.

Для пацієнтів з ГПМК реабілітаційні заходи проводяться з перших днів перебування в інсультному блоці, після стабілізації показників гемодинаміки та відновлення рівня свідомості.

Напрямки реабілітаційних заходів, які застосовуються у відділенні:

- рання вертикалізація пацієнтів — з 1-2-го дня перебування в інсультному блоці;
- проведення дихальної гімнастики та лікувальна фізкультура в межах ліжка для лежачих пацієнтів з 1-го дня;
- застосування мікротренажерів для рук (кубіки, мозаїка, малювання), ARAT-тесту (Action Research Arm Test);
- тест для паретичної руки — «9 дірок»; приліжкового тренажеру для ніг, пристрою для вертикального підняття пацієнта, ходунків та горизонтальних сходинок для пацієнтів з геміпарезом, «доріжки» для покращення функції ходи;
- музикотерапія та телебачення;
- бібліотерапія;
- електростимуляція паретичних кінцівок;
- дзеркало-терапія для реабілітації верхньої кінцівки;
- тейпування паретичних кінцівок;
- застосування ортезів для верхньої кінцівки.

Колектив інсультного відділення приділяє велику увагу освітнім програмам для мешканців області. Важливим є навчання родичів правильному догляду за пацієнтом після ГПМК та за необхідності застосування вторинної профілактики інсульту, яке проводиться в обласному інсультному відділенні під час візитів — виділеного часу відвідування пацієнтів. 2013 року колективом відділення створена та видана «Абетка догляду за хворими після інсульту», нині готується нове видання «Абетки». При виписці пацієнта з його родичами проводяться бесіди про необхідність дотримання вторинної профілактики інсульту та спілкування з сімейним лікарем. У відділенні постійно транслюється відеоінформація про перші ознаки інсульту, сучасні методи лікування інсульту, первинної та вторинної профілактики. Лікарі відділення беруть участь в програмі «Лінія здоров'я» Вінницького державного телебачення.

Певна увага приділяється вмінню застосування FAST-тесту диспетчером «швидкої допомоги», медиком першого контакту/парамедиком для діагностики ймовірного інсульту, призначення ацетилсаліцилової кислоти в перші 48 годин від початку епізоду. Протягом останніх двох років в медичних закладах області були роздані примірники FAST-тесту та шкали ком Глазго. Метою цього заходу була необхідність спілкування медиків єдиною мовою для вирішення питання тактики лікування пацієнтів з ГПМК.

2014 року лікарями обласного інсультного відділення створено та видано методичний посібник «Надання медичної допомоги пацієнтам з гострим порушенням мозкового кровообігу на догоспітальному етапі у Вінницькій області». Посібник запропонований до уваги медичним працівникам першого контакту, сімейним лікарям, лікарям ЦРЛ Вінницької області.

В 2014-2015 рр. за наказом Департаменту охорони здоров'я та курортів у Вінницькій області проведено навчання лікарів та фельдшерів «швидкої допомоги», сімейних лікарів та лікарів районних лікарень області за програмою «Школи боротьби з цереброваскулярною патологією». Мета заходу — удосконалення маршруту пацієнтів з ГПМК, які є кандидатами на проведення тромболітичної терапії, з урахуванням принципу «час-мозок», згідно з попередньою телефонограмою від медичного працівника «швидкої допомоги» безпосередньо на третинний рівень (обласне інсультне відділення) без огляду лікарем-неврологом ЦРЛ.

Результат цієї роботи наступний: за дев'ять місяців 2015 р. 135 пацієнтів були доставлені в межах «терапевтичного вікна», у 43 випадках (31,8%) виконано процедуру внутрішньовенного тромболізу; з них 32 пацієнти — мешканці області, 11 — мешканці м. Вінниця. Пацієнти були доставлені в межах «терапевтичного вікна» з відстані від 20 до 100 км.

Загалом завдяки постійній спільній роботі з районними неврологами та лікарями міської «швидкої допомоги» останніми роками помітно збільшилась кількість пацієнтів, доставлених як кандидати на тромболітичну терапію в межах «терапевтичного вікна». Показники за чотири роки є такими:

2012 р. — з ГПМК госпіталізовано 496 хворих, в межах «терапевтичного вікна» — 78 (16%), тромболізис виконано 19 хворим (3,8%);

2013 р. — з ГПМК — 509, в межах «терапевтичного вікна» — 90 (17,7%), тромболізис — 37 (5,8%);

2014 р. — з ГПМК — 543, в «межах терапевтичного вікна» — 126 (23%), тромболізис — 29 (5,3%);

за 9 місяців 2015 р. — з ГПМК — 325, в «межах терапевтичного вікна» — 135 (41,5%), тромболізис — 43 (13%).

Протягом останніх років відділення відвідують лікарі-неврологи та лікарі-реаніматологи різних міст України та переймають досвід надання допомоги пацієнтам з ГПМК в умовах обласного інсультного відділення, яке працює за принципом stroke unit (міста Київ, Ужгород, Черкаси, Кривий Ріг, Одеса, Суми, Миколаїв, Рівне, Житомир, Запоріжжя, Черкаси, Хмельник, Могилів-Подільський, Дніпропетровськ, Миколаїв, Біла Церква та міське інсультне відділення МКЛ ШМД м. Вінниці).

У жовтні 2014 року Всесвітня організація боротьби з інсультом (World Stroke Organization — WSO) видала Глобальний план дій щодо інсультних служб (Global Stroke Services Action Plan). Експерти WSO, розуміючи значні відмінності ресурсного та кадрового забезпечення систем охорони здоров'я у різних країнах, розробили рекомендації щодо застосування методів та засобів діагностики, лікування та реабілітації інсультних хворих залежно від рівня надання допомоги. Наприклад, не в усіх лікувальних закладах є можливість огляду неврологом пацієнта з підозрою на гострий інсульт. Але простий тест FAST (обличчя, рука, мовлення) дозволяє лікарю будь-якої спеціальності (і навіть парамедика) визначити високу ймовірність інсульту і надати такому хворому пріоритет для транспортування у лікувальний заклад вищого рівня. Важливо досягнути розуміння всіма медичними працівниками, що інсульт є невідкладним станом. Також не є затратним рекомендувати хворому прийом ацетилсаліцилової кислоти у перші 48 годин від появи неврологічного дефіциту. Це найпростіший захід профілактики повторних судинних подій з доведеним впливом на прогноз при гострому інсульті.

Вірним є твердження WSO, що, незважаючи на ресурсні обмеження, в будь-якій країні і на будь-якому рівні можна зробити дещо для оптимізації діагностики, лікування та профілактики інсульту. І саме цей принцип було покладено за основу при організації роботи інсультного відділення Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. академіка О.І. Ющенка.

Здоров'я[®] України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Анкета читателя

Здоров'я[®] України[®]

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медицна газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 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 «Медицна газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Неврологія, психіатрія, психотерапія»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Неврологія, психіатрія, психотерапія»?

На какую тему?

.....

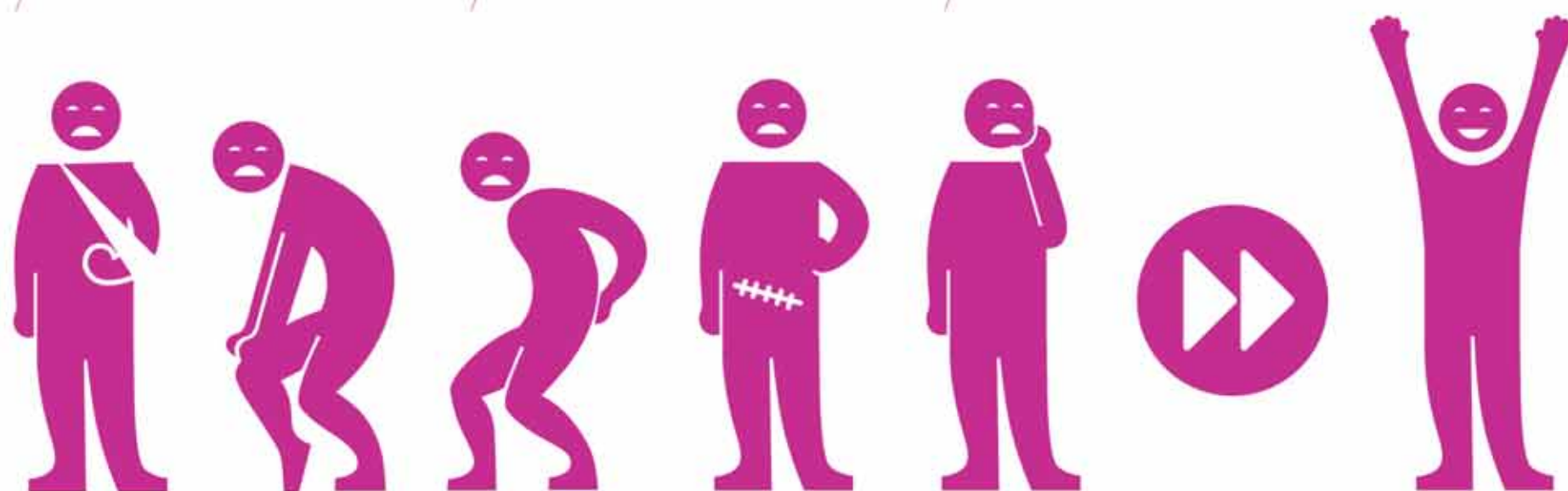
Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

.....

Ксефокам лорноксикам

10 ЛЕТ
в УКРАИНЕ

20 ЛЕТ
в ЕВРОПЕ



Мощный и быстрый НПВС*

для купирования болевого синдрома и снятия воспаления^{1, 2, 5}



XEFO-FPA-072015-69

Быстрое управление болью¹⁻⁴

* НПВС — нестероидное противовоспалительное средство.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. Действующее вещество. Lornoxicam. **Лекарственная форма.** Ксефокам: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций: 5 флаконов по 8 мг лорноксикама. **Таблетки:** 10 таблеток по 4 мг и 8 мг лорноксикама. **Ксефокам рапід:** 6 таблеток по 8 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Код АТС M01A C05. **Показания.** Ксефокам флаконы 8 мг — кратковременное лечение острой боли легкой и умеренной степени. Ксефокам рапід 8 мг — непродолжительное лечение умеренно или значительно выраженного болевого синдрома. Ксефокам таблетки 4 мг, 8 мг — кратковременное лечение острой боли легкой и умеренной степени, симптоматическое облегчение боли и воспаления при остеоартрите и ревматоидном артрите. **Фармакологические свойства.** Лорноксикам является НПВС с анальгезирующими и противовоспалительными свойствами и относится к классу оксикамов. Механизм действия лорноксикама частично основан на ингибировании синтеза простагландинов (ингибирование циклооксигеназы). Ингибирование циклооксигеназы не вызывает увеличения образования лейкотриенов. Анальгетический эффект не связан с наркотическим действием. Препарат Ксефокам не вызывает опиато-подобного действия на ЦНС и, в отличие от наркотических анальгетиков, не угнетает дыхания, не приводит к лекарственной зависимости. **Побочные реакции.** Боль в животе, диарея, тошнота, рвота, метеоризм, запор, диспепсия, мелена, язвенный стоматит, обострение колита и болезни Крона; нарушение функции печени; головокружение, сонливость, головная боль, аллергические реакции. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель:** Такеда Австрия ГмбХ, Австрия. **Р. с. МЗ Украины:** № UA/2593/03/01, № UA/2593/02/01, № UA/10245/01/01, № UA/10245/01/02. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1. Northolt SE et al. Pain. 1996; 67: 335-43. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. 3. Arslan M. et al. Agri 2006;18(2):27-33.

4. Yakhno N et al. Clin Drug Invest. 2006; 26: 266-77. 5. Berg J. et al. Inflamm Res. 1999; 48: 369-79.

000 «Такеда Україна»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г; тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua



Н.В. Бездетко, д.м.н., Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Нестероидные противовоспалительные средства — от механизма действия к клинической эффективности и безопасности. В центре внимания лорноксикам

Отыщи всему начало, и ты многое поймешь!
К. Прутков



Н.В. Бездетко

В абсолютном большинстве случаев поводом к обращению за медицинской помощью является боль. Об этом хорошо известно как врачам, так и пациентам. Наиболее популярной группой лекарственных препаратов, применяющихся для купирования болевого синдрома, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В мире их ежедневно принимают более 30 млн человек. В Государственном формуляре лекарственных средств Украины представлены НПВП, созданные на основе 19 различных по химической структуре молекул, которым соответствует более 180 торговых наименований лекарственных препаратов (ЛП) разных производителей. В одну группу разные по химическому строению вещества объединяет общий механизм действия, который, в свою очередь, обуславливает наличие у всех ЛП этой фармакологической группы характерных общих эффектов – противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего. Отличия в химической структуре определяют особенности фармакокинетики, клинической эффективности и безопасности разных НПВП.

Основной механизм лечебного действия НПВП связан с влиянием на фермент циклооксигеназу (ЦОГ). НПВП блокируют активный центр этого фермента, в результате чего прерывается циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты и подавляется синтез продуктов ее метаболизма – простагландинов (ПГ), простаглицлина (ПЦ), тромбосана А2 (ТХА2). Некоторые ПГ являются медиаторами и модуляторами воспаления и вызывают расстройства циркуляции, развитие отека, повышение болевой чувствительности, гипертермию, а также катализируют высвобождение других медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина и др.). ТХА2 является фактором агрегации тромбоцитов, обладает сосудосуживающим действием. ПЦ, образующийся эндотелием сосудистой стенки, уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов и является вазодилатором. Арахидоновая кислота входит в состав фосфолипидов клеточных мембран во всех органах, что обеспечивает универсальное действие НПВП независимо от локализации воспаления. Так как ПГ во многом обуславливают развитие местных реакций при воспалении, боли и лихорадке, то для большинства НПВП свойственно сочетание противовоспалительного, противоболевого и жаропонижающего эффектов, степень выраженности которых может варьировать в зависимости от химической структуры ЛП.

Кроме основного (циклооксигеназного) лорноксикам обладает рядом дополнительных механизмов действия. Он угнетает высвобождение свободных

радикалов кислорода из активированных лейкоцитов, подавляет образование интерлейкина-6 и оксида азота (обладающих выраженным провоспалительным действием), что усиливает его противовоспалительную активность [50]. Лорноксикам подавляет синтез ПГЕ2 не только в зоне повреждения и воспаления, но и в структурах ЦНС, оказывая тем самым центральное анальгетическое действие [52]. Анальгетическое действие лорноксикама связано не только с подавлением синтеза ПГ, но и с влиянием на синтез и активность других нейроактивных веществ, играющих ключевую роль в восприятии болевого раздражения в ЦНС. В частности, под действием лорноксикама происходит стимуляция выработки эндогенного динорфина и эндорфина (активируют антиноцицептивную систему), что является дополнительным физиологическим механизмом купирования болевых синдромов любой интенсивности и локализации [30, 35, 51, 52].

Одним из важнейших достижений фармакологии стало открытие двух основных изоформ ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Широкое распространение получила концепция о том, что анальгетический и противовоспалительный эффекты НПВП определяются блокадой ЦОГ-2, а развитие побочных реакций – подавлением ЦОГ-1. Однако это не совсем так. Различные НПВП существенно отличаются друг от друга степенью химического родства к ЦОГ-1 и ЦОГ-2. К избирательным ингибиторам ЦОГ-1 относится ацетилсалициловая кислота в малых дозах; неизбирательные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, преимущественно влияющие

на ЦОГ-1, – большинство «классических» НПВП (индометацин, напроксен и др.). Лорноксикам практически одинаково ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (табл. 1), что отличает его от других неселективных НПВП (н-НПВП) [39, 50]. Частично селективными ингибиторами ЦОГ-2 являются мелоксикам, набуметон, нимесулид; высокоизбирательными ингибиторами ЦОГ-2 – коксибы (целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб) [2]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (с-НПВП) столь же эффективны, как и н-НПВП, но реже вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Однако в последние годы появились новые факты о роли ЦОГ-зависимого синтеза ПГ в норме и патологии. Точка зрения, что ЦОГ-1 является «физиологической», а ЦОГ-2 – «патологической», в настоящее время пересматривается. Получены данные о физиологической роли ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в заживлении язв, «адаптивной цитопротекции» клеток ЖКТ к токсическим веществам и стрессу, в регуляции овуляции, функции почек, синтезе ПЦ клетками эндотелия сосудов, репарации переломов костей скелета. Снижение гастротоксичности при применении с-НПВП может нивелироваться неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему и почки. Поэтому с позиции безопасности на сегодняшний день оптимальным считается сбалансированное влияние на обе изоформы ЦОГ, характерное для лорноксикама [39, 51].

Таким образом, особенностью механизма действия лорноксикама в сравнении с другими НПВП является практически одинаковое влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также наличие дополнительных, не связанных с влиянием на ЦОГ компонентов противовоспалительного и анальгетического действия.

Фармакокинетические параметры являются важной характеристикой НПВП, позволяющей понять целый ряд особенностей их клинического применения. Основные фармакокинетические параметры наиболее часто применяющихся НПВП приведены в таблице 2.

Большинство НПВП применяются внутрь. Поскольку НПВП являются слабыми органическими кислотами, их всасывание улучшается в кислой среде. Повышение pH желудочного содержимого, прием пищи существенно уменьшают скорость всасывания. На всасывание лорноксикама прием пищи существенного влияния не оказывает [53]. Высокой биодоступностью характеризуются практически все НПВП, но у лорноксикама она одна из наибольших.

Показатель T_{max} характеризует время, в течение которого достигается максимальная концентрация ЛП в общем кровотоке. Он соответствует времени наступления максимально выраженного эффекта. Начало же клинического действия начинается несколько ранее – при достижении минимальной терапевтической концентрации. Среди НПВП лорноксикам характеризуется одним из наименьших T_{max} – его выраженное действие (в первую очередь, анальгетическое, а также противовоспалительное) развивается уже через 15-20 мин. Скорость развития и выраженность эффекта при использовании быстрорастворимой пероральной лекарственной формы лорноксикама не отличается от внутримышечного введения [16].

Большинство НПВП подвергаются биотрансформации в печени до неактивных (реже до активных) метаболитов при участии ферментов системы цитохрома P450, преимущественно CYP2C9. Лорноксикам метаболизируется с образованием фармакологически неактивных метаболитов, примерно одна треть которых выводится почками с мочой, а две трети – печенью и кишечником. Такой двойной путь экскреции снижает нагрузку на данные органы и улучшает переносимость лорноксикама, поэтому при легкой и умеренной степени печеночной и/или почечной недостаточности коррекции его дозы не требуется. Он не индуцирует и не ингибирует активность других ферментов микросом печени, что предполагает низкий потенциальный уровень лекарственного взаимодействия. Данное положение подтверждается результатами клинических исследований [10, 28, 34].

Период полувыведения ($T_{1/2}$) характеризует время нахождения НПВП в общем кровотоке. С одной стороны, этот показатель определяет частоту введения препарата, с другой – время воздействия на организм, потенциальное время для проявления нежелательного действия. В то же время продолжительность противовоспалительного действия на организм далеко не всегда соответствует $T_{1/2}$. НПВП (особенно с нейтральной pH, что характерно для лорноксикама) способны накапливаться в зоне воспаления, в синовиальной жидкости сустава и присутствовать там длительно в терапевтических концентрациях [1].

Благодаря короткому $T_{1/2}$ лорноксикама из плазмы может снижаться выраженность побочных эффектов, так как в период между введениями доз возможно восстановление физиологического уровня простагландинов, необходимого для защиты слизистой желудка и поддержания нормального кровотока в почках [40], при этом отсутствует кумуляция и риск передозировки [6].

Итак, особенностями фармакокинетики лорноксикама являются высокая биодоступность, быстрое начало в сочетании с достаточно длительной продолжительностью

Продолжение на стр. 14.

НПВП	IC ₅₀ ЦОГ-1 (мкМ) ± SD	IC ₅₀ ЦОГ-2 (мкМ) ± SD	ЦОГ-1 / ЦОГ-2
Ксефокам®	0,13±0,022	0,13±0,03	1,0
Мелоксикам	3,5±1,7	0,74±0,33	4,7
Кеторолак	0,11±0,03	0,06±0,01	4,0
Индометацин	0,24±0,05	0,13±0,02	1,8

Препарат	Доза, мг	Биодоступность (%)	Скорость всасывания (T _{max}), ч	Период полувыведения (T _{1/2}), ч	Длительность действия, ч
Ибупрофен	200-400	80	0,75-1	2-2,5	6-8
Диклофенак	50-100	50-60	2	1-2	8-12
Индометацин	25-100	80-90	1-2	6-12	6-12
Лорноксикам	8-16	99-100	0,3-0,5	3-4	12
Мелоксикам	7,5-15	85-90	5-6	20-22	20-24
Напроксен	250-1000	80-90	1-2	15	12
Целекоксиб	100-400	90-95	2-3	10-15	12-24

Н.В. Бездетко, д.м.н., Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Нестероидные противовоспалительные средства — от механизма действия к клинической эффективности и безопасности.

В центре внимания лорноксикам

Продолжение. Начало на стр. 13.

действия и коротким $T_{1/2}$, что создает предпосылки для минимизации общего побочного действия на организм, низкий уровень лекарственного взаимодействия [42, 43, 49].

Фармакодинамика ЛП — это сумма свойственных им фармакологических эффектов как положительных, так и отрицательных. Она тесно связана с механизмом действия. По сути, механизм — это результат взаимодействия ЛП и организма на молекулярном и клеточном уровне, а фармакологический эффект — это проявление данного взаимодействия на уровне органа (системы органов, организма в целом). Специфика взаимодействия с каждой из изоформ ЦОГ, а также наличие дополнительных механизмов противовоспалительного и анальгетического действия определяют особенности клинической эффективности и безопасности каждого из НПВП. Это положение полностью подтверждается при сопоставлении особенностей механизма действия лорноксикама с анализом результатов его клинического применения.

Лорноксикам при болевом синдроме. Купирование послеоперационной боли лорноксикамом в сравнении с другими НПВП изучено при самой различной патологии. Показано, что при операциях в стоматологии лорноксикам (препарат Ксефокам) в дозе 8 мг и выше так же эффективен для купирования боли, как морфин 20 мг внутримышечно [41], и не уступает 10 мг кеторолака перорально (в исследовании приняло участие 278 пациентов), но его побочные эффекты значительно менее выражены [12]. Лорноксикам не уступает морфину при артропластике (исследование на 96 пациентах после микрохирургической люмбальной дискэктомии) [8]. В рандомизированном двойном слепом исследовании на 76 пациентах, перенесших оперативную пластику передней крестобразной связки, лорноксикам (Ксефокам) в дозе 16 мг продемонстрировал превосходные обезболивающие свойства в сравнении с внутримышечными инъекциями трамадола в дозе 100 мг [22]. Ксефокам так же эффективно, как и трамадол, облегчает боль после гистерэктомии [26], операций в области шеи [7], хирургических манипуляций [36], но при этом более безопасен. При лапароскопической холецистэктомии лорноксикам превосходит теноксикам [20] и не уступает парекоксибу [18].

Тот факт, что лорноксикам является эффективным ЛП для купирования как умеренной, так и тяжелой острой послеоперационной боли, профиль безопасности которого близок к плацебо, показан в целом ряде исследований и систематическом Кокрановском обзоре [22, 25, 33, 38, 48].

Боль в спине и суставах является одной из наиболее частых причин применения лорноксикама. Проведенные клинические исследования продемонстрировали его эффективность при лечении как острой, так и хронической боли в спине. Ксефокам в дозе 16 мг, примененный внутримышечно с последующим переходом на пероральный прием, эффективно снижал боль у 94% пациентов. Эффект после первого введения сохранялся 8-9 ч [11]. После внутривенного введения Ксефокама в дозе 8 мг/сут пациентам с острой болью в пояснице отмечалось клиническое

улучшение. При этом также регистрировалось повышение уровня эндогенных опиоидов — динофина и эндорфина. Эти данные подтверждают, что лорноксикам активирует центральные механизмы анальгезии [30]. Эффективность лорноксикама при болях в спине была продемонстрирована и при более длительном применении (2-4 недели) [9, 15]. Данные, полученные в предыдущие годы, подтверждены результатами исследований последних лет [13, 24].

Эффективность применения лорноксикама при патологии суставов сравнили с рофекоксибом (2520 больных остеоартритом — ОА) [45], диклофенаком (135 больных ОА) [27], напроксеном (225 больных ревматоидным артритом) [14]. В целом сравнение лорноксикама с плацебо и традиционно используемыми для лечения заболеваний суставов НПВП было осуществлено в ряде двойных слепых рандомизированных исследований, включавших в общей сложности более 2 тыс. больных [38, 39]. Во всех исследованиях лорноксикам не уступал препаратам сравнения, при этом отмечена его лучшая переносимость.

Для применения лорноксикама при суставной патологии особое значение имеют данные о том, что он может стимулировать синтез протеогликанов, а также ослаблять деструктивные эффекты, имеющие место при ревматоидном артрите. Данные, полученные в эксперименте на животных [21, 31, 40], подтверждены при клиническом использовании препарата. Показано, что при длительном (до 12 мес) применении лорноксикам не изменяет структуру суставного хряща [4].

Лорноксикам при болевом синдроме различного генеза также достаточно эффективен. Об этом свидетельствуют работы последних лет, где изучалось применение лорноксикама при дисменорее [54], почечной колике [17].

Удовлетворительный профиль безопасности лорноксикама, его хорошая переносимость отмечаются практически во всех клинических исследованиях. Результаты исследований, изучавших профиль безопасности лорноксикама, свидетельствуют о его низкой гастротоксичности [23, 32, 37]. Данные о профиле безопасности были обобщены и подтверждены в крупном метаанализе J. Pleiner и соавт. (2009) (50 клинических исследований, 10 520 пациентов), а также в исследовании N. Rawal и соавт. (2010), в котором приняли участие 4152 пациента [47, 46]. В частности, было подтверждено, что риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ у больных, принимавших лорноксикам (Ксефокам), был сопоставим с таковым плацебо (1,103 (0,870-1,398), $p=0,4194$), аналогичные данные были получены в отношении нефро- и кардиотоксичности [47].

В 70-е годы прошлого века были сформулированы требования к НПВП, которые остаются актуальными и сегодня [2]. Согласно этим требованиям НПВП должен обладать:

- мощным терапевтическим потенциалом;
- хорошей переносимостью;
- коротким периодом полувыведения;
- высоким терапевтическим индексом;
- отсутствием токсического влияния на хрящевую ткань.

Обобщая все приведенные выше данные, можно сказать, что лорноксикам вполне соответствует этим требованиям.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств — М.: Литтерра, 2005. — 288 с.
2. Виктор А.П. Нестероидные противовоспалительные препараты: от коры и листьев ивы и мирта к коксибам // Укр. мед. часопис. — 2009 — № 1 (33).
3. Опыт применения ксефокама при лечении остеоартроза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) / Ш.А. Темиркулова, С.С. Имашева, Л.К. Жагмарова и др. // Научно-практич. ревматология. — 2006. — № 2. — С. 8-12.
4. Оценка безопасности применения лорноксикама и диклофенака натрия в общемедицинской практике / А.Л. Верткин, А.В. Наумов, П.А. Семенов и др. // Клиническая геронтология. — 2009. — № 2. — С. 21-26.
5. Оценка клинической эффективности ксефокама и его влияние на артериальное давление и вариабельность сердечного ритма у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией / В.В. Цурко, Е.Я. Парнес, М.Я. Красносельский // Терапевтический архив. — 2002. — Т. 74, № 5. — С. 63-66.
6. Румянцев С.А. Современные концепции терапии Ксефокамом радикулярных болевых синдромов // РМЖ. — 2003. — № 11. — С. 1385-1389.
7. A comparative study of efficacy and safety of lornoxicam versus tramadol as analgesics after surgery on head and neck / S.K. Das, M. Banerjee, S. Mondal et al. // Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2013. — Vol. 65 (Suppl. 1). — P. 126-130.
8. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery / D.E. Rosenow, M. Albrechtsen, D. Stolke // Anesth Analg. — 1998. — Vol. 86 (5). — P. 1045-1050.
9. A multicentre, randomised, double-blind study comparing Lornoxicam with conventional diclofenac in patients with chronic low back pain / F. Mayrhofer, W. Siegmeth, G. Kolarz et al. // Annals of Experimental and Clinical Medicine. — 1994. — Vol. 1(5-6). — P. 283-290.
10. A pharmacokinetic interaction between cimetidine or ranitidine and lornoxicam / M. Ravic, I. Salas-Herrera, A. Johnston et al. // Postgrad. Med. J. — 1993. — Vol. 69 (817). — P. 865-866.
11. A prospective, multicentre, open-label, uncontrolled Phase II study of the local tolerability, safety and efficacy of intramuscular chlortenoxicam in patients with acute low back pain / F. Rainer, G. Klein, F. Mayrhofer et al. // Eur J Clin Res. — 1996. — № 8. — P. 1-13.
12. A randomized double-blind placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars / S.E. Norholt, S. Sindet-Pedersen, C. Bugge et al. // J. Clin. Pharmacol. — 1995. — Vol. 35 (6). — P. 606-614.
13. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain / N. Yakhno, A. Guekht, A. Skoromets // Clin Drug Investig. — 2006. — Vol. 26 (5). — P. 267-77.
14. Bernstein R.M., Frenzel W.A. Comparative study of two dosage regimens of lornoxicam and a standard dosage of naproxen in patients with rheumatoid arthritis // Eur. J. Clin. Res. — 1995. — № 7. — P. 259-273.
15. Bias P., Kursten F.W. Analgesic therapy in chronic low back pain: comparative study of lornoxicam versus placebo and naproxen // Der Schmerz. — 1994. — Suppl.1. — S50. — Abstract P70.
16. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers / S. Radhofer-Welte, P. Dittich, M. Simin et al. // Clin. Drug. Investig. — 2008. — Vol. 28. — № 6. — P. 345-351.
17. Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dextropropofol trametamol for the treatment of renal colic / Cevik E., Cinar O., Salman N. et al. // Am J Emerg Med. — 2012. — Vol. 30(8). — P. 1486-1490.
18. Comparison between lornoxicam quick-release and parecoxib for post-operative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized, placebo-controlled trial / I. Kouroukli, V. Zompolas, V. Tsekoura et al. // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. — 2013. — Vol. 29(4). — P. 485-490.
19. Comparison of antinociceptive effects of tramadol, lornoxicam and paracetamol in a chemical model of visceral pain in mice / F. Gul, O. Ekinci, T. Pelit et al. // Acute and Chronic Pain Management — P. 198.
20. Comparison of effects of preoperatively administered lornoxicam and tenoxicam on morphine consumption after laparoscopic cholecystectomy / E. Kocaayan, S. Ozkardesler, D. Ozzybek et al. // Eur. J. Anaesthesiol. — 2007. — Vol. 24 (8). — P. 714-719.
21. Effect of intraarticular injection of lornoxicam on the articular cartilage & synovium in rat / F. Saricaoglu, D. Dal, P. Atilla et al. // Indian J Med Res. — 2008. — Vol. 127(4). — P. 362-365.
22. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain / H. Staunstrup, J. Ovesen, U.T. Larsen et al. // J. Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 39(8). — P. 834-841.
23. Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healthy male volunteers / L. Aabakken, M. Osnes, W. Frenzel // Aliment Pharmacol Ther. — 1996. — Vol.10(2). — P. 151-156.

24. Herrmann W.A., Geertsens M.S. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomised, double-blind, multicentre, parallel-group study // Int J Clin Pract. — 2009. — Vol. 63(11). — P. 1613-1621.
25. Hillstrom C., Jakobsson J.G. Lornoxicam: pharmacology and usefulness to treat acute postoperative and musculoskeletal pain a narrative review // Expert Opin Pharmacother. — 2013. — Vol.14(12). — P. 1679-1694.
26. Ilias W., Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol // Br. J. Clin. Pract. — 1996. — Vol. 50(4). — P. 197-202.
27. Kidd B., Frenzel W. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 23(9). — P. 1605-1611.
28. Kohl C., Steinkellner M. Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from In vitro data: interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants // Drug. Metab. Dispos. — 2000. — Vol. 28. — № 2. — P. 161-168.
29. Kullich W., Klein, G. Influence of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam i.v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and beta-endorphin // Aktuelle Rheumatol. — 1992. — Vol. 17, 4. — P. 128-132.
30. Local tolerance of intraarticular administration of lornoxicam into the rabbit knee joint / S. Schroeder, A. Heuser, A. Tellmann et al. // Rheumatol Int. — 2012. — Vol. 32(9). — P. 2661-2667.
31. Long term study on the efficacy and safety of lornoxicam in rheumatoid arthritis / L. Frizziero, M.C. Focherini, M. Valentini et al. // Minerva Med. — 2002. — Vol. 93(4). — P. 315-320.
32. Lornoxicam efficacy in acute pain (LEAP) trial / A. Sharma, A. Pingle, V.P. Baliga. // J. Indian. Med. Assoc. — 2008. — Vol. 106(12). — P. 811-813.
33. Lornoxicam pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype / Y. Zhang, D. Zhong, Y. Guo et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 59. — № 1. — P. 14-17.
34. Lornoxicam potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat / R. Towart, J. Graup, D. Stimmeder // Naunyn-Schmied Arch Pharmacol — 1998. — Vol. 358. — № 1. — P. 172.
35. Lornoxicam versus tramadol for post-operative pain relief in patients undergoing ENT procedures / A. Abdelhalim, S. Al Harethy, M. Saudi // J. Anaesth. — 2014. — Vol. 8 (1). — P. 38-44.
36. Lornoxicam, indomethacin and placebo: comparison of effects on faecal blood loss and upper gastrointestinal endoscopic appearances in healthy men / S.J. Warrington, N.M. Debbas, M. Farthing et al. // Postgrad Med J. — 1990. — Vol. 66(778). — P. 622-626.
37. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions / J.A. Balfour, A. Fitton, L.B. Barradell // Drugs. — 1996. — Vol. 51(4). — P. 639-657.
38. Lornoxicam: a Newer NSAID / P. Byrav, B. Medhi, A. Prakash et al. // UPMR — 2009. — Vol. 20. — № 1. — P. 27-31.
39. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam / T.P. Pruss, H. Stroissnig, S. Radhofer-Welte et al. // Postgrad Med J. — 1990. — Vol. 66, Suppl. 4. — P. 18-21.
40. Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine / S.E. Norholt, S. Sindet-Pedersen, U. Larsen et al. // Pain. — 1996. — Vol. 67. — № 2-3. — P. 335-343.
41. Pharmacokinetics of lornoxicam in man / G. Hitzengerber, S. Radhofer-Welte, F. Takacs et al. // Postgrad. Med. J. — 1990. — Vol. 66. — № 4. — P. 22-27.
42. Pharmacokinetics of oxican nonsteroidal anti-inflammatory agents / K.T. Olkkola, A.V. Brunetto, M.J. Mattila // Clin Pharmacokinet. — 1994. — Vol. 26. — № 2. — P. 107-120.
43. Rose P., Steinhäuser C. Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study) // Clin. Drug Investig. — 2004. — Vol. 24(4). — P. 227-236.
44. Safety of lornoxicam in the treatment of postoperative pain: a post-marketing study of analgesic regimens containing lornoxicam compared with standard analgesic treatment in 3752 day-case surgery patients / N. Rawal, K. Kroner, M. Simin-Geertsens // Clin. Drug. Investig. — 2010. — Vol. 30(10). — P. 687-697.
45. Safety of lornoxicam: an interim meta-analysis of comparative clinical trials / J. Pleiner, G. Nell, P.E. Braneberg et al. // Eur J Pain — 2009. — Vol.13 (Suppl 1). — P. 191.
46. Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults / P.E. Hall, S. Derry, R.A. Moore et al. // Cochrane Database Syst Rev. — 2009. — Oct 7; (4).
47. Skjold N.M., Davies N.M. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxican // Clin. Pharmacokinet. — 1998. Vol. 28. — № 6. — P. 345-51. 421-428.
48. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits COX-1/COX-2. iNOS and the formation of IL-6 in vitro / J. Berg, T. Christoph, H. Fellier // Naunyn-Schmied Arch Pharmacol. — 1998. — Vol. 358. — № 2. — P. 716.
49. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro / J. Berg, H. Fellier, T. Christoph et al. // Inflamm. Res. — 1999 — Vol. 48. — № 7. — P. 369-379.
50. The central nucleus of amygdala is involved in tolerance to the antinociceptive effect of NSAIDs / M. Tsagarelis, N. Tsiklauri, G. Gurtkskaia et al. // Health — 2010. — Vol. 2, № 1. — P. 62-66.
51. The effect of food on pharmacokinetic parameters of the new NSAID lornoxicam in healthy volunteers / S. Mayerhofer, S. Welte, D. Magonetschnig et al. // 3rd Interscience World Conference on Inflammation, Antirheumatics, Analgesic, Immunomodulators Monte Carlo, 223, 1989.
52. Turner P., Johnston A. Clinical pharmacokinetic studies with lornoxicam // Postgrad. Med. J. — 1990. — Vol. 66 (Suppl 4). — S28-S29.
53. Zhang Z., Huang G. Intra-articular lornoxicam loaded PLGA microspheres: enhanced therapeutic efficiency and decreased systematic toxicity in the treatment of osteoarthritis // Drug Deliv. — 2012. — Vol.19(5). — P. 255-263.
54. Patel J.C., Patel P.B., Acharya H., Nakum K., Tripathi C.B. Efficacy and safety of lornoxicam vs ibuprofen in primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind, double dummy, active-controlled, cross over study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. — 2015 May; 188: 118-23.

Болевые синдромы при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы: клиническая характеристика и современная медикаментозная терапия

4-6 апреля в г. Трускавце состоялась традиционная конференция украинских неврологов с международным участием «От патофизиологии к рациональной терапии в неврологии», на которой несколько секций было посвящено проблемам рассеянного склероза (РС) и других нейродегенеративных заболеваний. Особенности болевого синдрома (БС) у пациентов с РС и направления консервативной терапии осветила в своем докладе заведующая кафедрой неврологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Лариса Ивановна Соколова.



— Многие демиелинизирующие заболевания нервной системы — РС, острый рассеянный энцефаломиелит, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и нейрооптикомиелит — сопровождаются БС.

В клинической картине РС преобладают зрительные, двигательные, сенсорные, координаторные, тазовые нарушения. Вместе с тем от 50 до 80% пациентов с РС в той или иной степени страдают от боли, а в 11% случаев боль становится первым симптомом заболевания. При ремиттирующем РС боль связана с обострениями, затрагивающими сенсорные проводники. Иногда длительность БС превышает несколько месяцев, что приводит к развитию депрессии и тревожности. Не менее важно и то, что боль у пациентов с РС усиливает инвалидизацию и социальную дезадаптацию. Она может быть хронической, пароксизмальной и подострой.

Наиболее частым проявлением хронической боли являются парестезии в конечностях. Пациенты жалуются на постоянное чувство жжения в ногах, а иногда в руках и туловище. Боль часто усиливается ночью и после физической нагрузки. Кроме того, нарушение осанки из-за мышечной слабости и спастичности вызывает хронические корешковые боли и люмбагии.

Подострая боль обычно является симптоматической и возникает как следствие сопутствующей патологии (например, при хронической задержке мочи, инфицировании пролежней или неврите зрительного нерва).

Пароксизмальная или центральная нейрогенная боль вызвана демиелинизацией восходящих или нисходящих проводников, которые контролируют передачу и регуляцию болевых импульсов. Она описывается пациентами как «ноющая», «грызущая» или «жгучая» с топографической систематизацией (в виде стержня или пучка), сопровождается гипестезией или гиперестезией, с периодическими обострениями, спонтанными или индуцированными. Следует отметить, что наиболее характерным вариантом острой боли при РС является тригеминальная невралгия.

Мы классифицировали болевые проявления РС по частоте их встречаемости следующим образом:

- миогенный БС — мышечные спазмы (21,5%), другие миалгии (15,4%);
- невропатический БС в конечностях — дизестезии (41%), острые радикулярные боли — ОРБ (13%);
- миелопатический БС (33%) — цервикалгии, торакалгии, люмбагии и симптом Лермитта (17%);
- висцероалгический БС;
- энцефалопатический БС — цефалгии (30,7%), таламическая боль (10,7%);
- краниальные невралгии — боль при ретробульбарном неврите (5,4%), тригеминальная невралгия, глоссофарингеальная и окципитальная невралгии (1,5%).

Отдельно можно выделить ятрогенный БС, который возникает при приеме препаратов интерферонов и глюкокортикоидов. Таким образом, у одного пациента могут быть представлены сразу несколько видов БС по характеру и локализации.

Большой проблемой для 50% больных РС пожилого возраста с длительным течением болезни и индексом инвалидизации по EDSS (Expanded Disability Status Scale) более 6 являются боли, обусловленные мышечной спастичностью. Это связано с формированием «порочного

круга»: рефлекторное возбуждение мотонейронов ЦНС в ответ на защитное мышечное напряжение, вызванное болевым импульсом от раздраженных болевых рецепторов. Боль провоцирует мышечный спазм, который в свою очередь усиливает и поддерживает боль.

Что касается невропатического БС конечностей, то частота хронических болезненных дизестезий в руках и ногах варьирует от 14 до 30%. В то же время 41% пациентов жалуются на онемение, «замороженность», чувство «ползания мурашек», покалывание и жжение в конечностях; 2,2% больных указывали на дизестезии как первое проявление заболевания.

ОРБ могут быть следствием демиелинизирующего процесса, затрагивающего интрамедуллярную часть заднего корешка спинномозгового нерва (СМН). Их важной отличительной особенностью является то, что по данным магнитно-резонансной томографии признаки компрессии СМН отсутствуют.

Тактика ведения пациентов с БС традиционно включает три основных направления консервативной терапии:

- 1) этиотропное лечение;
- 2) симптоматическое лечение (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиконвульсанты, антидепрессанты);
- 3) патогенетическое лечение, направленное на восстановление функции нервных волокон (витамины группы В, антиоксиданты, вазоактивные средства).

Необходимо отметить, что симптоматическое и патогенетическое лечение тесно связаны между собой. Своевременная ликвидация БС предотвращает формирование доминанты патологической активности в подкорковых структурах, которая возникает при переходе кратковременной боли в хроническую.

Согласно европейским рекомендациям по симптоматическому лечению нейропатической боли (EFNS) препаратами первой линии терапии тригеминальной невралгии являются карбамазепин и окскарбазепин, а при лечении центральной нейропатической боли — прегабалин и габапентин.

Одним из наиболее изученных препаратов для терапии нейропатического БС различного генеза является габапентин (Габагамма®). Анальгетический эффект достигается благодаря свойствам подавления входящего потока ионов кальция в сенсорные нейроны, увеличения порога деполяризации и стабилизации мембраны нейрона. Габапентин предотвращает глутаматзависимую гибель нейронов, увеличивает синтез тормозного медиатора ГАМК и подавляет высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров моноаминовой группы.

По сравнению с другими антиконвульсантами габапентин показал более высокую эффективность у пациентов с нейропатической болью, тревогой и мышечным спазмом при минимальной выраженности побочных эффектов, а именно: реже отмечается развитие отеков, увеличение массы тела; наблюдается менее выраженный седативный эффект (А.Н. Барinov, 2014).

Важное условие хорошей переносимости — постепенная титрация дозы.

Доказанным фактором эффективности патогенетического лечения нейропатической боли является назначение нейротропных витаминов. В состав комбинированного препарата Мильгамма® ампулы входят витамин В₁ (участвует в синтезе ключевых нейромедиаторов), витамин В₁₂ (участвует в синтезе миелиновой оболочки и обладает анальгетическими свойствами) и витамин В₆ (обеспечивает

аксональный транспорт и участвует в синтезе АТФ). Анальгетическое действие препарата Мильгамма® ампулы обусловлено собственным антиноцицептивным эффектом (D. Franca et al., 2001), потенцированием действия НПВП (Z.B. Wang et al., 2005) и активацией процессов регенерации и ремиелинизации нервных волокон.

В одном из клинических исследований было показано, что препарат Мильгамма® ампулы более эффективен по сравнению с диклофенаком натрия при лечении острых болей в спине. Выраженность БС в значительной степени уменьшалась в 60% случаев в группе, принимавшей Мильгамму, по сравнению с 45% случаев в группе, получавшей диклофенак натрия (А.Б. Данилов, 2000).

В другом исследовании изучалась эффективность Мильгаммы у 186 больных с туннельными невропатиями. В контрольной группе применялись витамины группы В, а в основной группе — Мильгамма® ампулы 1 раз в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней параллельно с приемом таблетированной формы этого же препарата (1 таблетка 1 раз в сутки). После 10 дней такого курса лечения препарат Мильгамма® назначался по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3 месяцев. В результате отмечалось увеличение скорости проведения нервного импульса по сенсорным (в 1,6 раза) и моторным (в 1,3 раза) волокнам, повышение амплитуды сокращения

мышц (в 1,5 раза) в основной группе. Также пациенты отметили уменьшение выраженности БС в 84% случаев уже на 20-й день лечения Мильгаммой (М.Е. Полищук, 2012).

Важная роль в патогенетической терапии БС принадлежит антиоксидантам, среди которых наиболее широко применяемым является α-липоевая кислота (Тиогамма®). Было проведено несколько клинических исследований (ALADIN I, ALADIN II, SYDNEY I) по изучению эффективности длительной терапии нейропатической боли α-липоевой кислотой у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 или 2 типа с диабетической нейропатией. Максимальная доза препарата составляла 1200 мг/сут внутривенно в течение 5 дней с последующим переходом на таблетированную форму. Во всех вышеперечисленных исследованиях было показано достоверное улучшение основных характеристик боли (снижение интенсивности, частоты) по шкале TSS (Total Symptom Score).

Сегодня рекомендована следующая схема применения Тиогаммы: в начале курса терапии доза препарата составляет 600 мг/сут внутривенно капельно на протяжении 2-4 нед. Затем необходимо перейти на пероральный прием Тиогаммы в той же дозе в течение 1-4 мес.

Таким образом, медикаментозная коррекция БС должна объединять в себе анальгетический, антиоксидантный и нейрорепаративный эффекты с целью улучшения качества жизни пациентов и предупреждения их инвалидизации.

Подготовила Людмила Онищук

3y

МІЛЬГАМА®

ін'єкції, таблетки

Якість. Досвід. Визнання.

- **Стійка комбінація і стабільність вітамінів групи В в 1 ампулі¹**
- **Жиророзчинний бенфотіамін у складі Мильгами таблетки²**
- **Курс терапії: 10 ампул, потім 1-3 таблетки/добу не менше 1 міс.³**

1. Зайченко А.В. «Фармацевтическое обоснование комбинации действующих и вспомогательных веществ в составе препарата Мильгамма® ампулы», МНХ, №1/2015
2. Инструкция по медицинскому применению Мильгами таблетки
3. Савинова Н.В., Баринюк А.Н. «Лечение невропатической боли при радикулопатии», МЗЖ, №5/2014
Мильгамма® ампулы № UA/8049/02/01 від 05.07.2013 до 05.07.2018
Склад. 100 мг тіаміну гідрохлориду, 100 мг піридоксину, 1000 мкг ціанокобаламіну, 20 мг лідокаїну. Показання. Неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), хоріоїдний синдром, ретробульбарний неврит, ураження лицьового нерва. Спосіб застосування. По 2 мл, глибоко внутримышечно, 1 раз на добу в період загострення, потім 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. Побічні ефекти. Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В6 щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нудоти, запаморочення, головного болю. З боку травного тракту: шлунково-кишковий розлад, у тому числі нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (шіпіння висипання, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість. З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, вульварні висипання; вкрай рідко – генералізований експансивний дерматит, ангіоневротичний набряк. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання в професійній діяльності медичних та фармацевтичних робітників. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. Мильгамма® таблетки РЛ, № UA/8049/01/01 від 13.05.2013 до 13.05.2018
Склад. 100 мг бенфотіаміну, 100 мг піридоксину. Показання. При неврологічних захворюваннях, зумовлених дефіцитом вітамінів В1, В6. Спосіб застосування. Рекомендована доза становить 1 таблетку на добу. Індивідуальне визначення дози підлягає застосуванню по 1 таблетці 3 рази на добу. Таблетки слід приймати цілими, запиваючи рідиною після прийому їжі. Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально у кожного випадку. Побічні ефекти. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку серцево-судинної системи: тахикардія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілаксіс, кропив'янка. З боку шкіри: свербіж, висипання. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання в професійній діяльності медичних та фармацевтичних робітників. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина: 04112, Кітц, вул. Дегтерівська, 62, e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua www.woerwagpharma.kiev.ua

WÖRWAГ PHARMA

V Международная научно-практическая конференция «Мозг и сердце»:

В последние десятилетия активно развивается кардионеврологическое направление в медицине. На сегодняшний день кардионеврологию можно определить как интегративное научное направление, основной целью которого является исследование сердца при различных формах сосудистых поражений головного мозга, включая операции на артериях головы, а также исследование мозга при заболеваниях сердца, нарушениях центральной гемодинамики и кардиохирургических вмешательствах. В рамках кардионеврологии решается ряд актуальных клинических проблем, которые требуют консолидации усилий кардиологов, неврологов, сердечно-сосудистых хирургов, специалистов по интервенционной медицине, а также представителей лучевой и функциональной диагностики.

Для координации кардионеврологических исследований и их клинической реализации в г. Париже с 2012 года проводятся конференции «Сердце и мозг». В Украине в 2011 году создана Ассоциация кардионеврологов, а с 2011 года ежегодно проводятся конференции по актуальным вопросам кардионеврологии. 5-6 октября 2015 года в г. Одессе состоялась V Международная научно-практическая конференция «Мозг и сердце», организованная Национальной академией медицинских наук Украины, «Институтом геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины», Ассоциацией кардионеврологов Украины.

В период работы конференции состоялось 4 заседания: «Инновации в клинической кардионеврологии», «Теоретические и практические аспекты кардионеврологии», «Терапевтические стратегии в кардионеврологии», «Когнитивные нарушения при старении и цереброваскулярной патологии», а также мастер-класс по применению функциональных методов исследования в кардионеврологии.



На заседании «Инновации в клинической кардионеврологии» **член-корреспондент НАМН Украины, профессор Александр Николаевич Пархоменко (ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины»)** представил доклад «Патофизиологические и клинические аспекты защиты сердца и мозга у пациентов с острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью».

Рассмотрены потенциальные последствия реперфузии миокарда при его ишемии, а именно реперфузионные аритмии, реперфузионное повреждение (переход обратимо поврежденных эндотелиальных и миокардиальных клеток в состояние необратимого повреждения) и оглушение миокарда (дисфункция миокарда вследствие его обратимого повреждения), а также влияние пре- и посткондиционирования на размер повреждения миокарда и на размер ишемии-реперфузии. В основе любого повреждения миокарда лежит нарушение обмена оксида азота (дефицит оксида азота), который, по данным многих клинических исследований, успешно нивелируется с помощью внутривенного введения кверцетина.



В лекции **профессора Олега Сергеевича Сычева (ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины»)** «Фибрилляция предсердий: как предотвратить инсульт?» были представлены алгоритмы контроля ритма и профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Рассмотрены варианты антитромбоцитарной

терапии (низкомолекулярные гепарины, варфарин, ривароксабан, дабигатран, ацетилсалициловая кислота) и возможности антитромбоцитарной терапии для снижения риска системных и церебральных тромбозов. Было акцентировано внимание на использовании общепринятой во всем мире шкалы CHA₂DS₂-VASc для оценки необходимости назначения пероральных антикоагулянтов и необходимости учитывать риск возникновения осложнений терапии этой группой препаратов с помощью шкалы HAS-BLED. В лекции также были освещены вопросы антиаритмической терапии для восстановления и поддержания синусового ритма (пропафенон, амиодарон), тактика контроля частоты желудочкового ответа с помощью антиаритмиков 2 класса (блокаторы β-адренорецепторов).



В докладе **член-корреспондента НАМН Украины, профессора Светланы Михайловны Кузнецовой (Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины)** были представлены особенности патогенеза, клини- ки и терапии кардиоэмболического и атеротромботического подтипов ишемического инсульта. Рассмотрены особенности церебральной гемодинамики, метаболизма и

биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших кардиоэмболический и атеротромботический инсульт. Убедительно показано, что у больных кардиоэмболическим инсультом более выражена постинсультная гипоперфузия мозга и изменения метаболизма (по данным содержания N-ацетиласпартата, креатина, холина методом ¹H-MRS). Формирование межсистемных взаимосвязей в процессе реабилитационных мероприятий происходит более активно у больных, перенесших атеротромботический инсульт. Профессор С.М. Кузнецова представила схемы фармакологической реабилитации больных с учетом патогенеза ишемического инсульта. Рассмотрены особенности влияния ряда фармакологических препаратов на мозговое кровообращение, биоэлектрическую активность головного мозга, на системную и кардиальную гемодинамику.

На заседании «Теоретические и практические аспекты кардионеврологии» активно обсуждались вопросы гипотензивной терапии. В докладе **член-корреспондента НАМН Украины А.Н. Пархоменко «Обоснование высокоинтенсивной гипотензивной терапии в неврологии»**



было показано, что гиперхолестеринемия является самым распространенным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии в украинской популяции (59% населения Украины). Согласно Европейским и Украинским рекомендациям ведения пациентов с гиперхолестеринемией у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (перенесших ишемический инсульт, инфаркт миокарда, с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом) необходимо снижать уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до <1,8 ммоль/л; при невозможности достижения целевого уровня ЛПНП необходимо снизить исходный уровень на 50%. Максимальные дозы статинов (80 мг для аторвастатина и 40 мг для розувастатина) являются первоочередной мерой для снижения смертности в первые сутки развития любого острого сердечно-сосудистого события. При неэффективности высоких доз статинов и/или невозможности применения максимальных доз необходимо комбинировать их с эзетимибом.



Профессор **Юрий Николаевич Сиренко (ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины»)** в докладе «Ведение пациентов с артериальной гипертензией на фоне сопутствующей патологии» продемонстрировал преимуще- ства рамиприла (препарата из класса ингибиторов АПФ), подтвержденные в исследованиях HOPE, LORAMI, AIRE, APRES, HEART,

CARE и других, в снижении артериального давления (АД) и в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Прозвучали также данные некоторых обсервационных исследований (2011-2014 гг.), результаты которых показывают, что у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), риск повторного ОНМК в 2 раза выше, чем риск возникновения повторного инфаркта миокарда у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в течение первого года после острого сердечно-сосудистого события. Лектор еще раз напомнил слушателям, что риск развития ОНМК зависит от уровня АД. Так, при выявлении у пациента стеноза сонных артерий от 50 до 70% риск



развития ОНМК повышается в 2,8 раза, а при выявлении уровня АД более 160/90 мм рт. ст. риск развития ОНМК увеличивается в 9,3 раза.



Ряд докладов был посвящен терапии АГ как важному фактору риска развития инсульта. В докладе **профессора Виктории Юрьевны Жариновой «Современные возможности оптимизации лечения артериальной гипертензии»** автор остановилась на патогенетических механизмах повреждения миокарда, связанных с гипоканализацией тканей, снижением физиологического компенсаторного ангио-

генеза, нарушением экспрессии и активности эндотелиальной NO-синтазы, обусловленным длительным стимулирующим воздействием на фермент антигипертензивных препаратов. В докладе были показаны возможности восстановления NO-синтезирующей функции эндотелия с помощью физических упражнений, перемежающей пневмокомпрессии, а также регулярного применения донатора NO – L-аргинина. Были представлены данные об эффективности L-аргинина для восстановления адекватного функционирования эндотелиальной NO-синтазы и улучшения эндотелипротекторных свойств препаратов, длительно используемых для лечения АГ.



В докладе **профессора Ларисы Михайловны Ены «Лечение артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста»** показаны результаты рандомизированных исследований, которые установили высокую эффективность антигипертензивной фармакотерапии в снижении развития осложнений АГ, в наибольшей мере сердечной недостаточности и инсульта, общей и кар-

диоваскулярной смертности. Вместе с тем совокупность возрастных изменений, АГ и ее осложнений, сопутствующая патология определяют необходимость взвешенного подхода к снижению повышенного АД, что относится главным образом к целевому уровню АД, темпам снижения АД, выбору препаратов и их комбинаций. На сегодняшний день международные и большинство национальных рекомендаций повысили уровень целевого АД в старости – менее 150/90 мм рт. ст. Узким местом терапии лиц с систолической АГ является, с одной стороны, необходимость снижения систолического АД, а с другой – поддержание уровня диастолического АД как центральной детерминанты адекватной перфузии миокарда, что особенно важно при сопутствующей ишемической болезни сердца. Выбор препарата в значительной мере ограничен сопутствующей патологией: современные рекомендации дают необходимые указания об их преимуществах в зависимости от вида нозологии/синдрома. При отсутствии клинически значимой патологии препаратами выбора являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция, в последнее время к ним все чаще относят и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. С учетом высокой частоты метаболического синдрома (МС) у пожилых и старых людей целесообразно использование телмисартана: активация PPARγ-рецепторов обеспечивает уменьшение массы висцерального жира, инсулинорезистентности.

В рамках конференции был проведен мастер-класс «Возможности сонографии в определении степени риска развития и проведении профилактики нарушений мозгового кровообращения» (д.м.н. М.В. Глоба). Участникам конференции были представлены практические занятия по нейросонографии (Л.А. Звягина), системный анализ влияния различных заболеваний сердца на формирование ишемического инсульта (к.м.н. В.М. Бешляга).

актуальные проблемы кардионеврологии в междисциплинарном аспекте

Особый профессиональный интерес вызвало заседание «Когнитивные нарушения при старении и цереброваскулярной патологии». В докладе **член-корреспондента НАМН Украины С.М. Кузнецовой** были рассмотрены функционально-биохимические и метаболические механизмы формирования когнитивных нарушений при старении, инсульте, болезни Альцгеймера. При старении акцент сделан на структуре изменений нейротрансмиттерных систем – ГАМК-эргической, холин-, дофамин-, норадреналин-, серотонин- и глутаматергической. С возрастом особенно снижается активность холинергической и дофаминергической систем, и наступают эти изменения начиная уже с 40-50-летнего возраста. Для успешной коррекции возрастных изменений мнестических нарушений обосновано применение препаратов с мультимодальным действием. К таким препаратам относится предшественник ацетилхолина цитиколин (Цераксон®). Цераксон® увеличивает содержание дофамина, ацетилхолина в гиппокампе и гармонизирует взаимоотношения между возбуждающими (глутамат) и тормозными (ГАМК) процессами в головном мозге. Нейропротекторные механизмы действия Цераксона обусловлены увеличением плотности дендритов, антиапоптозным эффектом, активизацией метаболизма нуклеиновых кислот в головном мозге. Убедительно продемонстрированы С.М. Кузнецовой положительные результаты влияния Цераксона на эмоционально-мнестические функции, мозговое кровообращение у лиц пожилого возраста. Согласно данным МР-спектроскопии у лиц пожилого возраста наряду с изменениями холинергической системы отмечается снижение функционально-биохимической активности ГАМК-эргических систем, что определяет стратегию применения активизации этих систем для коррекции мнестических нарушений в пожилом возрасте.



В докладе также показано позитивное влияние нейропротекторного препарата, донатора ацетилхолина Цераксона, на когнитивные функции у пациентов как с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, так и с постинсультными КН на фоне МС. Установлено достоверное улучшение под влиянием Цераксона показателей, характеризующих кратковременную и долговременную память, концентрацию внимания и способность переключения внимания, умственную работоспособность. Улучшение функциональной активности головного мозга сопровождалось также позитивной динамикой параметров биоэлектрической активности головного мозга в виде увеличения спектральных коэффициентов мощности быстрых к медленным составляющим ЭЭГ, а также снижения латентного периода Р300 когнитивных вызванных потенциалов. Терапевтическую эффективность лечения оценивали по объему уменьшения нарушенных когнитивных функций в соответствии с результатами тестов MMSE, заучивания 10 слов, PALT, таблицы Шульте и SCWT. Лечение больных основной группы с использованием Цераксона на фоне стандартной терапии положительно влияло на их общее состояние, уменьшилась выраженность когнитивного дефицита по данным MMSE, улучшились процессы запоминания, скорость обработки и воспроизведения информации, немедленная и отсроченная память, уровень умственной работоспособности и внимания, темп сенсомоторных реакций согласно результатам нейропсихологического тестирования.



Доклад профессора Натальи Юрьевны Бачинской «Особенности церебральной гемодинамики и когнитивной деятельности у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом» был посвящен изучению когнитивной деятельности и церебральной гемодинамики у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и МС. Когнитивные нарушения (КН) у людей старшего воз-

раста являются одной из наиболее важных проблем современной нейрогерiatrics. В пожилом и старческом возрасте цереброваскулярные заболевания выступают второй по частоте (после болезни Альцгеймера) причиной приобретенного когнитивного дефицита, особенно сосудистой деменции. На сегодняшний день актуальным остается изучение изменений церебральной гемодинамики у больных с ДЭ и определение их роли в развитии КН. В докладе представлены возрастные особенности взаимосвязи между гемодинамическими показателями и тяжестью когнитивных нарушений у больных с умеренной дисциркуляторной энцефалопатией в зависимости от наличия МС. Для оценки когнитивных функций пациентов использовались: короткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE), методика заучивания 10 слов; тест заучивания парных взаимосвязанных слов (Paired Associates Learning Test – PALT); таблицы Шульте; тест цвето-словесного взаимодействия (Stroop Color-Word Interference Test – SCWT); тест рисования часов; батарея лобной дисфункции (Frontal assessment battery – FAB). При сравнении состояния когнитивных функций пациентов с ДЭ среднего и пожилого возраста с МС и без МС наблюдается возрастание удельного веса лиц с синдромом умеренных КН в пожилом возрасте. Следует отметить, что с возрастом когнитивные изменения у пациентов с ДЭ как с МС, так и без МС нарастают. Наличие МС у больных с синдромом умеренных КН среднего и пожилого возраста негативно влияло преимущественно на состояние исполнительных функций. У пациентов с ДЭ и МС были выявлены многочисленные корреляционные связи между показателями когнитивной деятельности, с одной стороны, и состоянием церебральной гемодинамики – с другой, свидетельствующие о том, что одним из путей реализации негативного влияния на когнитивные функции является ухудшение церебральной гемодинамики. Больным с ДЭ на фоне МС присущи более выраженные по сравнению с пациентами без МС нарушения церебральной гемодинамики с генерализованным повышением тонуса и снижением усредненной по времени максимальной скорости кровотока в большинстве церебральных сосудов. При этом вышеуказанные структурные и гемодинамические нарушения у больных с МС нарастают с возрастом, как и выраженность когнитивного дефекта, которая ассоциируется с выявленными сосудистыми нарушениями.



Профессор Юрий Иванович Горанский (Одесский национальный медицинский университет) представил доклад «Когнитивные нарушения при метаболическом синдроме», в котором охарактеризовал современные возможности фармакотерапии умеренных когнитивных нарушений и деменции.

Метаболический синдром является субстратом прогрессирования атеросклеротической энцефалопатии, которая, в свою очередь, является второй по частоте причиной развития деменции. Кроме того, МС является фактором риска макрососудистых событий (инфаркта миокарда и инсульта), которые также определяют разную степень когнитивный дефицит. Коррекция когнитивных нарушений имеет решающее значение для улучшения качества жизни пациента.

Основные стратегические направления лечения когнитивных нарушений – стимуляция холинергической нейромедиации, нейропротекция, стимуляция нейротрофических факторов и коррекция мозговой гемодинамики.

Холинергический медиаторный дефицит можно считать ведущим звеном в повреждении механизмов обеспечения памяти. Для его восполнения обосновано применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и цитиколина – предшественника холина с мультимодальными нейропротекторными механизмами действия.

Эффективность Цераксона при когнитивных нарушениях подтверждена Кокрановским систематическим обзором (Fioravanti, Yanagi, 2005) 14 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием в общей сложности более 1500 пациентов. При назначении в дозах 600-1000 мг в сутки длительность терапии у большей части пациентов составляла до 3 месяцев (от 20 дней, если это важно), цитиколин достоверно улучшал память и поведение с переносимостью на уровне плацебо.

Кроме ингибиторов холинергических средств в качестве патогенетической терапии основных форм деменций используется также модулятор NMDA-рецепторов мемантин, который нормализует передачу импульса в системе глутаматных рецепторов и предотвращает эксайтотоксическую гибель нейронов (смерть нервной клетки от перевозбуждения).

Препарат антигипоксического действия Актовегин оказывает прямое стимулирующее влияние на клеточный метаболизм в скомпрометированной нервной ткани

(увеличивает усвоение и утилизацию глюкозы клетками ЦНС) при отсутствии непосредственного влияния на церебральный кровоток, поэтому также успешно применяется в составе комплексной терапии при заболеваниях головного мозга сосудистого и метаболического генеза.



На заседании «Терапевтические стратегии в кардионеврологии» обсуждались вопросы патогенеза и терапии достаточно распространенной патологии – вертеброгенной кардиалгии. В докладе профессора **Елены Леонидовны Товажнянской (г. Харьков) «Торакалгия: клиническая вариативность и рациональная терапия»** было показано, что боль в области грудной клетки является второй по частоте причиной обращения за экстренной медицинской помощью после острых болей в животе и является междисциплинарной проблемой. Основные причины торакалгий можно разделить на две группы: мышечно-скелетные (вертеброгенные) и соматогенно обусловленные (невертеброгенные).

Вертеброгенные торакалгии возникают при: поражении грудных корешков при протрузии или грыже межпозвоночного диска, стенозе позвоночного канала, спондилолистезе и нестабильности; раздражении/поражении корешкового аппарата (сколиоз, кифосколиоз, лордоз, сколиотическая осанка, болезнь Шейермана-Мау); миофасциальном болевом синдроме, миалгии мышц грудного отдела; артропатическом синдроме при дегенеративном поражении дугоотростчатых (фасеточных) и реберно-поперечных суставов; злокачественных новообразованиях позвоночника (первичные опухоли и метастазы); воспалительных (спондилоартропатии, в том числе анкилозирующий спондилит) и инфекционных поражениях (остеомиелит, эпидуральный абсцесс, туберкулез); компрессионные переломы тел позвонков вследствие остеопороза.

Соматогенные (невертеброгенные) причины боли в груди: кардиальная патология (инфаркт миокарда, стенокардия); проблемы с ЖКТ (часто гастроэзофагеальный рефлюкс); заболевания легких; постгерпетическая межреберная невралгия; заболевания молочных желез, при беременности у женщин; психогенная торакалгия (боль, возникающая при перенапряжении, длительном сидении, при панических атаках и гипервентиляционных нарушениях).

Для дифференциальной диагностики вертеброгенной торакалгии с коронарной кардиалгией необходим следующий минимум лечебно-диагностических мероприятий: тщательный анализ жалоб с выявлением типичных признаков стенокардитических болей; определение признаков вертебрального синдрома (деформация и биомеханические нарушения позвоночника, ограничение движений в нем, напряжение и болезненность паравертебральных мышц, наличие зон гиперестезии или гипестезии); мануальное исследование мышц; ЭКГ; пробы с антиагинальными препаратами; рентгенологическое исследование позвоночника, КТ, МРТ; ультразвуковая доплерография и ангиорентгенография венечных сосудов.

В докладе профессора Е.Л. Товажнянской было показано, что для достижения наибольшего терапевтического эффекта при торакалгии необходимым является сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов терапии. Система немедикаментозного воздействия наиболее эффективна при сочетании различных техник мануальной терапии с биомеханической коррекцией позвоночника, рефлексотерапии (акупунктуры, прессуры, вакуумтерапии и т.п.) и лечебной физкультуры. Что касается медикаментозной терапии, согласно позициям доказательной медицины при острой скелетно-мышечной боли препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты. Положительный эффект приносит применение нейрометаболической терапии, призванной улучшить метаболические процессы в мышцах и нервных структурах: витаминов группы В, что способствует профилактике развития дистрофических процессов в мышцах и, соответственно, обострений вертеброгенной торакалгии.

В течение двух дней работы конференции был заслушан 41 доклад ведущих неврологов, кардиологов, терапевтов, специалистов по функциональной диагностике Украины, Беларуси, Азербайджана, Киргизии, Сербии, Франции. В работе конференции приняли участие более 450 врачей из различных регионов Украины. Была принята резолюция V Международной научно-практической конференции «Мозг и сердце», в которой представлены основные научно-практические направления совместной работы кардиологов и неврологов в Украине, определены сроки проведения и программа следующей VI конференции.

Л.Ф. Васильовська, В.В. Васильовський, ГУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України», г. Харків

Активирование модифицирующего и хондропротекторного действия крема Артифлекс методом фонофореза в терапии дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника

Дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (дорсопатиями) страдает от 30 до 80% населения развитых стран мира, причем преимущественно в период активной трудовой деятельности (в возрасте от 25 до 55 лет). В Украине, как и во всем мире, наблюдается тенденция к росту дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и омоложению сроков их возникновения. Одной из самых распространенных форм дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника является остеохондроз, в основе которого лежит дегенерация дисков с последующим вовлечением в патологический процесс смежных с ним тел позвонков в виде субхондрального склероза (спондилез) межпозвонковых суставов и связочного аппарата позвоночника. Полиморфизм неврологических проявлений дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника, прогрессирующее течение и ранняя инвалидизация больных побуждают к активному поиску эффективных средств лечения данного вида патологии с целью сохранения трудовой и социальной активности человека, улучшения здоровья и повышения качества его жизни.

Одним из основных неврологических проявлений дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника является болевой синдром, который нередко приобретает хронический характер, формирует патофизиологический порочный круг и затрудняет проведение медицинской и социальной реабилитации.

Локальная консервативная терапия дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника с использованием физиотерапевтических методов является достаточно эффективной в комплексном лечении болевого синдрома, обусловленного остеохондрозом позвоночника. Стимуляция регенеративных и метаболических обменных процессов особенно ярко проявляется при применении ультразвука, механическая энергия которого, проникая сквозь ткани, преобразуется в тепловую с активацией внутриклеточных процессов биосинтеза белков и ферментов, а также выраженным противовоспалительным и анальгезирующим эффектом.

Фонофорез — вид физиотерапии, основанный на введении в организм больного лекарственных средств при помощи ультразвука. Таким образом, фонофорез сочетает в себе эффект медикаментозной терапии с эффектом ультразвукового лечения. Ультразвук способствует

увеличению сосудистой проницаемости и диффузии лекарственных веществ непосредственно в патологический очаг. Примером такого комбинированного лечебного воздействия является фонофорез с применением крема Артифлекс.

На базе неврологических отделений клиники ГУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України» г. Харків було проведено изучение модифицирующего и хондропротекторного действия крема Артифлекс методом фонофореза в терапии дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника и суставов. Было пролечено 42 пациента с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника (наличие протрузий, грыж, спондилоартроз, дегенеративный стеноз позвоночного канала), деформативные изменения суставов.

Артифлекс крем производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» — оригинальный трехкомпонентный крем для местного лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеоартроза и остеохондроза) с выраженным обезболивающим, противовоспалительным и хондромодулирующим действием.

В состав препарата Артифлекс крем входят глюкозамина гидрохлорид 30 мг, ибупрофен 30 мг, аллантоин 10 мг, а также в качестве

вспомогательных компонентов — левоментол и метилпирролидинон (N-метилпирролидон).

Глюкозамина гидрохлорид — низкомолекулярный мукополисахарид, который стимулирует регенерацию суставной сумки и хрящевой ткани сустава, а также тормозит процессы разрушения хряща. Глюкозамина гидрохлорид повышает резистентность хондроцитов к действию противовоспалительных цитокинов и активирует метаболические процессы в матриксе сустава, тем самым способствуя формированию устойчивого сустава. Повышает эластичность и сопротивление сжатию хряща, которые необходимы для противодействия физической нагрузке.

Ибупрофен оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действие, связанное с подавлением выработки медиаторов боли. Облегчает болевой синдром, в том числе артралгию в покое и при движении, уменьшает утреннюю скованность и припухлость сустава, способствует увеличению объема движений.

Аллантоин — растительный препарат опоника лекарственного. Содержит мукополисахариды, глюкозу, фруктозу, кислоту глюкуроновую, танины, каротины, гликозиды. Аллантоин уменьшает болевые ощущения, стимулирует процессы регенерации костной ткани и эпителия, обладает кровоостанавливающим действием.

Левоментол — левовращающий изомер ментола, обладающий более выраженной фармакологической активностью. Обладает дезодорирующим, раздражающим и отвлекающим действиями; при нанесении на кожу раздражает нервные окончания, рефлекторно стимулирует синтез и высвобождение эндогенных активных веществ. Эти вещества способствуют расширению сосудов и регулируют болевую чувствительность, что в целом обеспечивает местноанестезирующее действие.

Биодоступность действующих веществ, их концентрации в очаге воспаления и, соответственно, терапевтические эффекты препарата значительно возрастают при наличии в их составе вспомогательных веществ — активаторов всасывания. N-метилпирролидон используют для повышения растворимости слаборастворимых лекарственных субстанций. Он малотоксичен, что способствует его широкому применению в различных внешних трансдермальных лекарственных формах. Хорошо всасывается при дермальном применении, причем только небольшие количества его усваиваются тканями, большая часть принятой дозы выводится с мочой в течение 24 ч. Сравнение параметров растворимости Хансена показало, что N-метилпирролидон в качестве растворителя лекарственных веществ сопоставим с диметилсульфоксидом. N-метилпирролидон — сильный акцептор протонов, образующий комплексы со многими химическими соединениями — донорами водорода. Он прочно связывает две молекулы воды, вероятно, к карбонильной группе, а третья молекула, можно предположить, легко привязана к азоту. Образование таких связей с водой способствует перемещению лекарственного средства через кожу из медицинских препаратов трансдермального применения.

Следует отметить, что введение растворителя N-метилпирролидон в состав мягкой лекарственной формы, содержащей нестероидные противовоспалительные вещества (в частности, ибупрофен), способствует повышению биофармацевтических показателей. По данным литературы, он повышает уровень всасывания ибупрофена в 16 раз.

Инструкция по введению Артифлекса крем методом фонофореза (ультразвуковое введение)

- Процедуры фонофореза препаратом Артифлекс крем проводятся только на аттестованной физиотерапевтической аппаратуре. Расход крема при ультразвуковом введении составляет 7 г на 150 см² озвучиваемой площади тела.
- Фонофорез (ультразвуковое введение) препарата Артифлекс крем проводится по следующей методике. На пораженную область из тубы выдавливают необходимое количество крема и легким растиранием равномерно распределяют, чтобы обеспечить нужный контакт для передачи тканям ультразвуковых колебаний.
- Ультразвуковой излучатель диаметром 4 см передвигают медленно круговыми движениями и продольно вдоль позвоночного столба с обеих сторон (паравертебрально), отступив на 1,5–2 см от проекции остистых отростков.
- Применяют ультразвук частотой 800–1000 кГц на сегментарные зоны паравертебрально с двух сторон, интенсивность 0,2–0,7 Вт/см², режим непрерывный, продолжительность 6–10 мин на поле, при этом площадь одного поля не должна превышать 200 см². При остром болевом синдроме рекомендуется импульсный режим излучения с длительностью импульсов 4 мс. На один курс лечения назначается 15–20 процедур ежедневно (допускаются перерывы 1–2 дня). Необходимое количество курсов (от 1 до 3) определяет врач. Перерыв между курсами — 1–3 месяца.
- Одна процедура может максимально включать 4 поля ультразвукового облучения с общим временем воздействия до 30 мин.
- При воздействии на шейный отдел позвоночника рекомендуется интенсивность излучения 0,2 Вт/см², на грудной и пояснично-крестцовый отделы позвоночника интенсивность излучения — 0,4–0,7 Вт/см².
- Назначение процедуры фонофореза с препаратом Артифлекс крем определяет врач.

Выводы

1. Локальная терапия является важным элементом лечения больных с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника и должна проводиться не эмпирически, а быть четко ориентированной на известные механизмы развития патологического процесса. Так, сочетанное применение нестероидных противовоспалительных препаратов с хондропротекторами позволяет достичь быстрого и длительного эффекта.
2. Использование процедуры фонофореза с препаратом Артифлекс крем способствует активации модифицирующего и хондропротекторного действия препарата и, таким образом, уменьшению болевого синдрома и улучшению состояния мышечного корсета в области пораженных отделов позвоночника при лечении больных остеохондрозом.
3. Эффективность комплексного применения препарата Артифлекс крем методом фонофореза выражалась в устранении проявлений воспаления и болевого синдрома после проведения 10 процедур у 97% пациентов.
4. Оптимальной схемой лечения препаратом Артифлекс крем с использованием ультразвукового введения является курсовое проведение процедур фонофореза (15–20 процедур на курс, 1 процедура в день).

Список литературы находится в редакции.

39

Здоровье
фармацевтическая компания

Артифлекс
крем

**РАДОСТЬ ДВИЖЕНИЯ
БЕСЦЕННА!**

**СПОСОБСТВУЕТ УВЕЛИЧЕНИЮ
объема движений**

**БЫСТРО ОСЛАБЛЯЕТ болевой синдром
в покое и при движении**

**СТИМУЛИРУЕТ регенерацию и ТОРМОЗИТ процессы
разрушения хрящевой ткани сустава и позвоночника**

ООО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ «ЗДОРОВЬЕ»
ул. Шевченко, 22, г. Харьков, 61013, Украина
www.zt.com.ua

Артифлекс крем - оригинальный комбинированный крем для
местного лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата
и последствий травм с выраженным обезболивающим,
противовоспалительным и хондромодулирующим действием.

Т.А. Литовченко, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования;
Ю.И. Горанский, д.м.н., Одесский национальный медицинский университет

Эволюция противосудорожной терапии

Краткий исторический очерк

Продолжение. Начало в № 1/2015.

В поисках оптимального сочетания эффективности и безопасности

С 1974 г. Национальный институт неврологических заболеваний и инсульта США (National Institutes of Neurological Disorders and Stroke — NINDS) стал играть ведущую роль в стимуляции исследований новых препаратов для лечения эпилепсии. Был основан Скрининговый проект по изучению антиконвульсантов (Anticonvulsant Screening Project), в котором было исследовано более 30000 химических соединений с противосудорожным действием. Исследования базируются на трех основных стратегиях: случайное открытие новых химических соединений с противосудорожным действием, структурная модификация уже изученных эффективных противосудорожных препаратов (ПЭП) и синтез новых соединений, основанный на известных механизмах противосудорожного действия. В Университете Юты (США) работает программа по исследованию антиконвульсантов, базирующаяся на новейших теоретических и экспериментальных разработках.

После «талидомидового скандала» международными регуляторными органами (FDA — Food and Drug Administration в США и ЕМА — European Medicines Agency в Европейском Союзе) для регистрации новых препаратов был принят ряд обязательных требований: лекарственный мониторинг и фармакокинетические исследования, необходимость проведения двойных слепых рандомизированных клинических исследований, исследования в специальных популяциях больных (пациенты определенного пола, возраста, с определенной формой или типом заболевания и т.д.), классификация типа приступов, исследование лекарственных взаимодействий. Для ПЭП профиль безопасности должен быть индивидуально оптимизирован с учетом длительного приема.

В результате целенаправленных исследований Anticonvulsant Screening Project была открыта антиконвульсантная активность фелбамата, лакосамида и топирамата, подтвержден и исследован противосудорожный профиль большинства других «новых» ПЭП, включая габапентин, ламотриджин и леветирацетам. В настоящее время более 20 соединений с антиконвульсантами свойствами находятся на различных стадиях исследований. Каждое из этих соединений предназначено для определенной популяции пациентов, повышает эффективность контроля приступов, безопасность и переносимость, фармакокинетический профиль.

Фактически 80-90-е гг. прошлого века стали началом современного подхода к исследованию ПЭП с позиций доказательной медицины. В обязательную практику вошло проведение рандомизированных клинических

исследований с целью определения эффективности и безопасности ПЭП в определенных целевых популяциях пациентов. Подчеркивается, что эпилепсия является хроническим заболеванием, требующим длительного, а нередко и пожизненного лечения, поэтому профиль безопасности препаратов должен быть оптимизирован для длительного применения.

Десятки новых ПЭП были изучены и введены в практику в течение одного-двух десятилетий, однако это существенно не изменило соотношение больных с курабельной и медикаментозно-резистентной эпилепсией. Процент пациентов с резистентной эпилепсией не изменился с начала 1970-х годов до настоящего времени и составляет около 25-40%. По мнению D. Chadwick (1991), «новые» ПЭП не лучше «старых», за исключением одной особенности — лучшей толерантности, что создает дополнительные возможности в терапии эпилепсии, когда применение традиционных ПЭП невозможно из-за их непереносимости. Кроме того, большинство новых ПЭП обладают фармакокинетическим профилем, который исключает или минимизирует лекарственные взаимодействия как с другими ПЭП, так и с препаратами неэпилептического действия за счет отсутствия ферментиндуцирующего влияния. Немаловажным является аспект позитивного воздействия на когнитивные функции и психические нарушения, который присущ ряду новых препаратов.

Первым представителем нового класса ПЭП, которые селективно ингибируют ГАМК-трансаминазу, является **вигабатрин**. Клиническое изучение вигабатрина начиналось еще в 1979 г., препарат был протестирован в США в 1983 г. на животных моделях. Широкомасштабное исследование проводилось в основном в 90-х годах XX века. Был сделан вывод об отсутствии значимой неврологической и нейрорепсихологической токсичности у людей. Первые работы опубликованы J.P. Mumford и P.J. Lewis (1991). Препарат зарегистрирован в Англии в 1989 г., а затем в Европе. После нескольких лет активных продаж более чем у половины пациентов было обнаружено специфическое концентрическое сужение полей зрения (M. Baulac, 2004), что в очередной раз показывает, что даже рандомизированные клинические исследования не могут в полной мере оценить «реальное» течение эпилепсии у «реального больного», и необходим длительный мониторинг безопасности препаратов даже после выхода их в торговую сеть.

Механизм действия вигабатрина связан с необратимой блокадой ГАМК-трансаминазы и, как следствие — повышением содержания ГАМК, причем этот феномен дозозависимый. Вигабатрин — первый ПЭП, который не метаболизируется в организме и выводится в неизмененном виде, что обеспечивает отсутствие взаимодействия с другими ПЭП (при этом неясен механизм снижения фосфенитоина в крови при одновременном применении), отсутствие ферментиндуцирующего влияния,

возможность применения при нарушении функции печени. Нет различий в применении у детей и взрослых; препарат имеет линейную фармакокинетику и не требует мониторинга концентрации. В последние годы показано, что применение препарата может сочетаться с возрастзависимым интрамиелиновым отеком, что требует регулярного МРТ-контроля, особенно в раннем возрасте. Применение препарата нуждается в жестком контроле эффективности и побочных явлений.

В настоящее время, несмотря на высокую частоту развития зрительных нарушений, вигабатрин является препаратом выбора при эпилепсии у больных туберозным склерозом, при детском спазме, эффективен при всех формах парциальной эпилепсии. Нежелательно применение препарата у больных с генерализованными формами эпилепсии, особенно с абсансами, миоклониями, а также при синдроме Леннокса-Гастро.

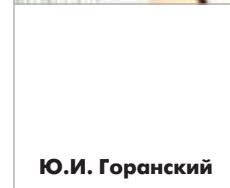
Кроме обычных побочных явлений (головокружение, головная боль, слабость и др.) достаточно часто прием вигабатрина может привести к развитию депрессии, иногда психозов, хотя есть сведения о позитивном влиянии препарата на когнитивные функции у детей.

В конце 1980-х годов в США был создан и введен в клиническую практику **габапентин**. В 1991 году D. Chadwick опубликовал результаты клинического применения препарата в Англии, и к концу 1990-х годов габапентин был широко апробирован в Европе. В настоящее время препарат широко применяется в качестве дополнительной (add-on) терапии (более 80 стран) и в качестве монотерапии. Габапентин — структурный аналог ГАМК, однако не доказано увеличение содержания ГАМК в головном мозге или влияния препарата на вольтажзависимые натриевые каналы, ГАМК-рецепторы, бензодиазепиновые, глутаматные и глициновые рецепторы. Установлено влияние габапентина на вольтажзависимые кальциевые каналы, непосредственно регулирующие высвобождение трансмисмиттеров. Препарат не индуцирует печеночные ферменты, не связывается с белками крови, обладает высоким профилем безопасности, имеет линейную фармакокинетику, не требует мониторинга концентрации в крови, характеризуется минимальными лекарственными взаимодействиями. Рекомендован в качестве монотерапии при парциальных приступах и как дополнительный препарат при лечении резистентных форм эпилепсии у взрослых и детей. Потенциально безопасно применение при беременности и лактации.

Зонисамид является сульфонамидным производным бензисоксазола, был синтезирован в Японии в начале 1990-х годов и в течение десятилетия интенсивно исследовался в Европе и США. Установлено, что противосудорожный эффект препарата обусловлен воздействием на вольтажзависимые натриевые каналы и кальциевые каналы Т-типа, повышением высвобождения ГАМК и подавлением эффектов



Т.А. Литовченко



Ю.И. Горанский



глутамата. Кроме того, препарат подавляет образование свободных радикалов и перекисное окисление липидов.

Эффективен при медикаментозно-резистентной эпилепсии в качестве дополнительной терапии (эффективность достигает 40%). Также есть данные об эффективности препарата при генерализованных приступах у взрослых и детей (22-66%). Наиболее частыми побочными эффектами являются психические нарушения, а также сонливость, анорексия, атаксия, спутанность сознания, слабость, головокружение, лейкопения, повышение уровня печеночных ферментов, гипогидроз. Почти в 20% случаев побочные эффекты являются значимыми и требуют отмены препарата.

Первые исследования **ламотриджина** с участием здоровых добровольцев были опубликованы в 1991 г. Препарат ингибирует вольтажзависимые натриевые каналы, не влияя на нормальную возбудимость, модулирует кальциевые каналы, ингибируя высвобождение глутамата. Используется в монотерапии при впервые диагностированной эпилепсии и в качестве дополнительной терапии. Хорошо переносится, не имеет значимого седативного эффекта, обладает тимолептическим действием, не изменяет гормональный профиль, обладает минимальным тератогенным эффектом. Характеризуется линейной фармакокинетикой. Из значимых побочных действий можно отметить влияние на ЖКТ, нервную систему, а также кожные осложнения, иногда жизнеугрожающие. Клинически значимо синергическое взаимодействие с препаратами вальпроевой кислоты.

Одним из вариантов удачной модификации уже имеющихся ПЭП стал синтез **окскарбазепина** в конце 1980-х годов. Первые результаты клинического использования препарата были получены в Дании в 1990 г., и к началу XXI века окскарбазепин стал широко использоваться в Европе и США. Основные показания к использованию препарата такие же, как и у карбамазепина, при этом окскарбазепин имеет гораздо более широкий спектр механизмов противосудорожного действия, линейную фармакокинетику, гораздо лучший профиль безопасности, минимум лекарственных взаимодействий. Является эффективным препаратом для лечения парциальных эпилепсий (в том числе резистентных) как в монотерапии, так и в качестве дополнительного ПЭП.

Продолжение на стр. 20.

Т.А. Литовченко, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования;
Ю.И. Горанский, д.м.н., Одесский национальный медицинский университет

Эволюция противосудорожной терапии

Краткий исторический очерк

Продолжение. Начало на стр. 19.

Прегабалин — производное метил-гексановой кислоты, обладает противосудорожным, анальгетическим и анксиолитическим действием за счет редукции высвобождения глутамата, норадреналина и субстанции Р. В конце прошлого века был внедрен в клиническую практику и к началу 2000-х гг. стал широко использоваться. Препарат быстро адсорбируется, не связывается с протеинами плазмы, выводится в неизменном виде, не взаимодействует с другими ПЭП. Рекомендован к применению в качестве дополнительной терапии при рефрактерной эпилепсии. Обладает анксиолитическим действием, имеются сведения о позитивном влиянии на поведенческие и когнитивные нарушения.

Новые ПЭП с другой структурой и механизмами действия

Фундаментальные исследования, направленные на поиск лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии, заложили основу для создания ряда препаратов с принципиально отличной от традиционных ПЭП структурой.

В США в 1991 г. был синтезирован **ретигабин**. Этот этиловый эфир угольной кислоты имеет структуру, отличную от других ПЭП, и полифакторный механизм действия: повышение синтеза ГАМК, активация притока кальция, блокада вольтажзависимых натриевых каналов. Препарат блокирует разрядную активность в эксперименте, блокирует поздние разряды, связанные со снижением концентрации магния, реполяризует нейронную мембрану. Ретигабин метаболизируется в печени, при этом не обладает ферментиндуцирующим действием, имеет линейную фармакокинетику, не вступает в значимые лекарственные взаимодействия, но требует медленной титрации дозы. Эффективен как дополнительный препарат у больных с парциальными припадками, предполагается его эффективность при эпилептическом статусе (V. Armand et al., 2000).

Препаратом с принципиально иной структурой также является **руфинамид** — дериват триазола, механизм действия которого направлен на ограничение частоты натрийзависимых потенциалов. Имеет линейную фармакокинетику, в организме активно метаболизируется. В рандомизированных исследованиях показал хорошую эффективность при медикаментозно-резистентной парциальной эпилепсии, и особенно при синдроме Леннокса-Гасто. Это позволило FDA и ЕМА в 2007-2008 гг. присвоить препарату статус орфанного (препараты для лечения редких заболеваний).

С началом систематических и целенаправленных клинических исследований в начале 80-х годов прошлого века была признана необходимость специальной разработки и исследований препаратов для лечения редких

медицинских состояний — так называемых орфанных препаратов. В 1983 г. в США фармацевтическими компаниями был принят Orphan Drug Act — документ, регламентирующий фармацевтические исследования в этом направлении. Через несколько лет этот документ был легализован в Европе ЕМА, а общее соглашение FDA/ЕМА принято в 2007 г.

Еще в 80-х годах прошлого века были начаты клинические исследования **стирипентола** — деривата α-этиленового спирта. Первые публикации появились в 1991 г., а затем в 1997-2004 гг. в подробных обзорах опубликованы сведения о значимом ингибиторном влиянии препарата на цитохром Р450. Механизм действия этого ПЭП включает в себя как ингибирование обратного захвата ГАМК и ГАМК-трансаминазы, так и необычный механизм влияния на ГАМК-рецепторы. Имеет нелинейную фармакокинетику и значимое влияние на ряд других ПЭП (повышение концентрации фенитоина, карбамазепина, вальпроатов, клоназепама более чем на 25-50%), что требует лекарственного мониторинга и коррекции дозирования. Основным показанием для применения препарата является рефрактерная абсансная эпилепсия (эффективен в 70%), тяжелая миоклоническая эпилепсия, сложные парциальные припадки.

Тиагабин является ингибитором нейронального и глиального обратного захвата ГАМК, то есть усиливает тормозные эффекты ГАМК. Был создан для лечения парциальной эпилепсии еще в начале 1990-х годов. Имеет хороший фармакокинетический и фармакодинамический профиль — не обладает ферментиндуцирующими свойствами, незначительно связывается с белками, практически не изменяет концентрацию других ПЭП в сыворотке крови. Возможно применение препарата как в виде монотерапии, так и дополнительно к другим ПЭП (add-on), при этом он обладает выраженным противотревожным действием, но может привести к усилению депрессии.

Одним из наиболее эффективных и широко применяемых в Украине препаратов «нового поколения» можно считать **топирамат**. Этот препарат является d-энантиомером глюкозы, имеет несколько механизмов действия: блокада вольтажзависимых натриевых каналов, усиление ГАМК-трансмиссии, подавление каинатных и AMPA-глутаматных рецепторов, ингибирование карбоангидразы, влияние на кальциевые каналы. Такое количество механизмов и обеспечивает максимально широкий спектр эффективности препарата: эффективен при парциальных и генерализованных припадках, применяется при синдроме Леннокса-Гасто. Препарат требует медленной титрации дозировки, так как при быстром увеличении дозы нередко значимые осложнения со стороны ЦНС (атаксия, гиперкинезы, поведенческие нарушения, речевые расстройства и др.).

В экспериментальных исследованиях около 25 лет назад было обнаружено противосудорожное действие **лакосамида**. Препарат относится к классу функционализированных аминокислот и является дериватом N-ацетил-DL-аланин-N-бензиламида. Механизмы действия препарата еще до конца не изучены, однако установлено его влияние на натриевые каналы и NMDA-рецепторы, ингибирование протеина коллапсина. Препарат имеет хороший фармакокинетический профиль — быстрая абсорбция, 100% биодоступность, минимальное связывание с белками, линейная фармакокинетика, незначительные лекарственные взаимодействия. Препарат хорошо переносится и является одним из лучших ПЭП для дополнительной терапии у пациентов с парциальной эпилепсией; инъекционная форма эффективна в лечении эпилептического статуса.

Одним из последних препаратов, внедренных в клиническую практику, стал **леветирацетам**. Это один из немногих препаратов, имеющих отличный от традиционных механизм действия — связывается с протеином-транспортером SV2A, осуществляющим контроль экзоцитоза. Препарат был синтезирован в США и внедрен в клиническую практику в 1999 г., по своей химической структуре близок к пирацетаму и обладает рядом его свойств (улучшает внимание, память, не обладает седативным действием), при этом обладая широким спектром противосудорожной активности. Леветирацетам не метаболизируется в печени, не связывается с белками, не взаимодействует с другими ПЭП, практически не увеличивает риск тератогенности, вызывает минимум побочных действий. Показан при всех типах эпилептических припадков как в монотерапии, так и в качестве дополнительного препарата, имеет инъекционную форму для купирования эпилептического статуса. В настоящее время леветирацетам является одним из наиболее безопасных и эффективных современных ПЭП.

Внедрение новых ПЭП, обладающих широким спектром действия, имеющих значительно меньшие лекарственные взаимодействия, а также поиски новых путей преодоления медикаментозной резистентности в последние годы привело к внедрению в эпилептологию такого понятия, как «рациональная политерапия». По мнению ведущих эпилептологов, рациональная политерапия — «в идеале это такое фармакодинамическое взаимодействие двух ПЭП, при котором взаимно усиливается их противосудорожный эффект без какой-либо потенциации токсических эффектов» (S. Shorvon, E. Perucca, J. Engel, 2009).

Перспективные ПЭП

В последние годы международными регуляторными организациями — FDA и ЕМА — было одобрено несколько

новых ПЭП, на которые клиницисты возлагают большие надежды.

Перампанел — выпущенный в США новый селективный AMPA-антагонист — продемонстрировал широкий спектр действия посредством ограничения нейрональной гипервозбудимости и предупреждения нейронального повреждения. В отличие от действия ряда других ПЭП селективные антагонисты AMPA-рецепторов не блокируют возникновение длительной потенциации, то есть не воздействуют на функцию памяти. В июле 2012 г. перампанел был одобрен ЕМА, а в октябре 2012 г. — зарегистрирован FDA как препарат дополнительной лечения при парциальных судорогах с и без генерализации для лечения эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет.

В ноябре 2013 года FDA был зарегистрирован **эсликарбазепина ацетат**, являющийся третьей генерацией группы дибензазепинов (первая — карбамазепин, вторая — окскарбазепин), основным механизмом действия которых является блокада натриевых каналов. Особенностью нового ПЭП является минимизация влияния на нейроны с нормальной активностью и, соответственно, снижение неблагоприятного воздействия на когнитивные функции. У препарата отсутствует аутоиндукция, менее выражено влияние на концентрацию других ПЭП. Рекомендовано его применение в качестве дополнительной терапии у пациентов с парциальными припадками, продолжают исследования эффективности эсликарбазепина в монотерапии.

Бриваратацетам (4-n-пропиловый аналог леветирацетама), как и его предшественник леветирацетам, обладает уникальным механизмом действия, оказывая влияние на систему лекарственных транспортеров — протеин SV2A, характеризуется в 10 раз более сильным аффинитетом. Полностью абсорбируется, минимально связывается с протеинами, имеет линейную фармакокинетику, выводится почками, практически не вступает в лекарственные взаимодействия. Эффективен при всех типах припадков, имеет хороший профиль безопасности. 22 января 2015 г. препарат был одобрен FDA и ЕМА для лечения парциальных эпилептических припадков, кроме того ему присвоен статус орфанного препарата для лечения симптоматического миоклонуса.

Заключение

Проблема разработки новых ПЭП и внедрения новых подходов к терапии эпилепсии будет оставаться актуальной до тех пор, пока остаются больные с медикаментозно-резистентными припадками. По-видимому, в основе реального будущего эпилептологии лежат развитие понимания патофизиологии эпилепсии на молекулярном уровне (и на основе этого — модификации течения заболевания), а также профилактика развития приобретенной эпилепсии — то есть болезньюмодифицирующая терапия.

В 2005 г. рабочая группа ILAE приняла термин «разрешение эпилепсии», который свидетельствует о значительных успехах в лечении эпилепсии и подтверждает, что при определенных условиях возможно успешное лечение и снятие самого диагноза «эпилепсия».

Эффективность прегабалина при хронической поясничной боли с нейропатическим компонентом

Хроническая боль в нижней части спины (ХБНС) может включать до трех патогенетических компонентов – ноцицептивный, нейропатический и вторичное психогенное усиление восприятия боли.

Чаще всего ноцицептивная боль, связанная с поражением костно-мышечных структур спины, сочетается с нейропатической, обусловленной раздражением корешков спинномозговых нервов. В европейской популяции нейропатический компонент присутствует примерно у 37% пациентов с ХБНС (R. Freynhagen et al., 2006; D.A. Fishbain et al., 2014), по данным японских авторов – у 30% (T. Yamashita et al., 2014).

Нарушения сна сопутствуют ХБНС в каждом втором случае независимо от интенсивности боли. Показано, что наличие нейропатии у пациентов с ХБНС усугубляет проблемы со сном, что в совокупности ведет к серьезным нарушениям жизнедеятельности (R. Freynhagen et al., 2006).

Стандартные анальгетики, рекомендованные для пациентов с ХБНС, такие как парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), не влияют на нейропатический компонент боли. В первую линию терапии нейропатической боли входит прегабалин – высокоаффинный лиганд альфа-2-дельта ($\alpha_2\delta$) субъединиц потенциалзависимых кальциевых каналов нейронов центральной нервной системы (R.H. Dworkin et al., 2010; M.J. Field et al., 2006). В рандомизированных исследованиях прегабалин достоверно улучшал характеристики сна при различных болевых синдромах благодаря непрямому анальгетическому эффекту и прямому снотворному действию (T. Roth et al., 2014). Наблюдательные исследования в условиях обычной клинической практики, проведенные в Германии и Испании, подтвердили, что прегабалин улучшает сон и уменьшает выраженность боли у пациентов с ХБНС и нейропатией (T. Toelle et al., 2012; M.T. Saldana et al., 2010). Похожее исследование недавно было проведено в Японии на базе 33 клинических центров первичного звена.

Материал и методы

В исследование включали взрослых пациентов из японской популяции с ХБНС, сопровождаемой болью в нижних конечностях с распространением ниже колена длительностью более 3 мес, которая не уменьшалась на фоне предыдущего лечения анальгетиками. Обязательным критерием включения была интенсивность боли не ниже 5 по 10-балльной числовой шкале. Участники исследования получали обычную терапию (анальгетики и НПВС) или терапию прегабалином. Допускалась монотерапия прегабалином или в сочетании с другими анальгетиками по решению лечащего врача. Длительность терапии в обеих группах составляла 8 недель.

Особенностью исследования было то, что в качестве первичного критерия эффективности оценивалось качество сна, поскольку этот показатель оказывает большое влияние на общее состояние, трудоспособность и качество жизни у пациентов с болевыми синдромами (D.C. Turk et al., 2008), поэтому точнее всего отражает истинные преимущества терапии с точки зрения пациента. До и после лечения пациенты заполняли опросник качества сна, связанного с болью (Pain-Related Sleep Interference Scale, PRSIS). Этот же инструмент применялся почти во всех предыдущих исследованиях прегабалина при нейропатической боли.

Вторичными критериями эффективности служили изменения интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале, динамика функциональных нарушений, которая оценивалась при помощи опросника Роланда-Морриса (Roland-Morris Disability Questionnaire), а также качество жизни, которое оценивалось по опросникам EuroQoL и 5D-5L.

Результаты и обсуждение

В исследование включили 331 пациента, 293 его завершили (79,0% группы прегабалина и 97,1% группы обычной терапии). По демографическим характеристикам и диагнозам группы были сопоставимы. Преобладали женщины (59,8%), средний возраст популяции составлял 70 лет. В группе прегабалина исходная интенсивность дорсалгии была достоверно выше, чем в группе сравнения: в среднем 6,3 против 5,8 по числовой шкале ($p < 0,001$). Также пациенты из группы прегабалина до начала лечения испытывали более выраженный функциональный дефицит: 10,6 против 9,0 по опроснику RMDQ ($p = 0,006$). По исходной выраженности нарушений сна группы достоверно не различались.

Для лечения ХБНС с нейропатическим компонентом врачи чаще всего назначали НПВС, их получали 96,8% пациентов группы обычной терапии и 95,4% больных в дополнение к терапии прегабалином. Дозу прегабалина подбирали лечащие врачи, она варьировала от 25 до 300 мг/сут при рекомендованном в Японии терапевтическом диапазоне 150–600 мг/сут.

У пациентов, которые получали прегабалин, на 8-й неделе терапии отмечались достоверно лучшие результаты по критериям улучшения качества сна, облегчения боли,

улучшения функционирования и общего самочувствия по сравнению с результатами в группе обычного лечения. Положительная динамика по шкале PRSIS в группе прегабалина составила в среднем -1,3 балла по сравнению с -0,4 в группе обычной терапии ($p < 0,001$ между группами). Различия между группами в пользу прегабалина по большинству показателей достигали уровня достоверности уже на 4-й неделе терапии. Так, интенсивность боли по числовой шкале уменьшилась в среднем на 1,8 в группе прегабалина и на 1,1 в группе обычного лечения ($p = 0,004$). Достоверно большее число пациентов из группы прегабалина испытывали клинически значимое облегчение боли на 30% и более: 54,6 против 37,1% в группе обычной терапии; $p = 0,008$.

Эти результаты соответствуют данным, полученным в предыдущих исследованиях, в которых показано, что терапия нейропатической боли прегабалином существенно уменьшает выраженность болевого синдрома и одновременно улучшает характеристики сна (J. Satoh et al., 2011; S. Ogawa et al., 2010; D.D. Cardenas et al., 2013; E. Anastassiou et al., 2011; T. Roth et al., 2010; A. Vinik et al., 2014). Корреляция между улучшением качества сна и облегчением боли не случайна, учитывая двустороннюю взаимосвязь этих исходов, ведь известно, что боль нарушает сон, а дефицит сна понижает порог восприятия боли (L.M. McCracken et al., 2002; M.T. Smith et al., 2004). В данном исследовании преимуществ комплексного действия прегабалина также проявились в улучшении общего состояния здоровья и качества жизни пациентов, что было отражено в соответствующих опросниках.

Критерием включения в исследование была исходная самооценка интенсивности боли как минимум в 5 баллов из 10, несмотря на предыдущее лечение, что можно расценивать как рефрактерную боль. Так как исследование было неинтервенционным, решение о назначении прегабалина и/или НПВС принимали только лечащие врачи. Больные, которым назначали прегабалин, на момент начала терапии испытывали более интенсивную боль, которая сильнее ограничивала их жизнедеятельность, чем у пациентов, которым подбирали обычную терапию. Похожее распределение больных происходило в другом наблюдательном исследовании: прегабалин чаще назначали пациентам с более высокими оценками интенсивности боли (C. Morega-Dominguez et al., 2010). Это может говорить о том, что клиницисты оставляют прегабалин в резерве, для пациентов с интенсивной рефрактерной болью.

В соответствии с профилем безопасности, изученным в предыдущих исследованиях, прегабалин хорошо переносился и не вызывал серьезных побочных эффектов. Только 9,6% больных выбыли из исследования по причине побочных эффектов, связанных с терапией. В группе сравнения ни один пациент не выбыл по причине побочных эффектов. Это можно объяснить тем, что врачам в ходе исследования разрешалось менять препараты при неэффективности или плохой переносимости (что соответствует реальной практике). Хотя у пациентов группы прегабалина также допускалась смена назначений, в течение восьми недель терапии они выражали желание продолжать прием прегабалина. Также следует отметить, что более высокий процент выбывания в группе прегабалина по причине неявок на прием к врачу может объясняться улучшением самочувствия. Пациенты могли просто прекратить визиты в результате существенного улучшения своего состояния на фоне приема прегабалина.

Выводы

Результаты данного исследования подтверждают, что прегабалин в качестве монотерапии или дополнительно к обычной терапии ХБНС с нейропатическим компонентом в условиях повседневной практики обеспечивает достоверно лучшие результаты лечения по сравнению с терапией только анальгетиками и/или НПВС. Терапевтический успех прегабалина объясняется синергией анальгетического эффекта и влияния на качество сна. Комплексное действие препарата проявляется улучшением физического функционирования, общего самочувствия и повышением качества жизни пациентов.

Статья напечатана в сокращении.

T. Taguchi, A. Igarashi, S. Watt et al.
Journal of Pain Research 2015; 8 487-497.

Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**



ФАРМАСТАРТ
неврология • психиатрия

НЕОГАБИН (ПРЕГАБАЛИН)



Р.С. МЗ Украины №UA/13702/01/02



Р.С. МЗ Украины №UA/13702/01/02



Р.С. МЗ Украины №UA/13702/01/01



Р.С. МЗ Украины №UA/13702/01/01

- Высокая эффективность** при нейропатической боли ^{1, 2}, фибромиалгии ^{3, 4}, и генерализованном тревожном расстройстве ^{5, 6}
- Доказанная биоэквивалентность** оригинальному прегабалину ⁷
- Самый доступный по цене** прегабалин в Украине ⁸

- Arezz JC, et al. BMC Neurology 2008; 8:33.
- Dworkin RH, et al. Neurology 2003; 60:1274-83.
- Croft LJ, et al. Pain 2006; 136(3):419-31.
- Arnold LM, et al. J Pain 2008 Sep; 9(9):792-805.
- Pickles K, et al. Arch Gen Psychiatry 2005 Sep; 62(9):1022-30.
- Baldwin DS, et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2013; 9:863-82.
- Клиническое исследование по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов. Код исследования: PRG-FS. Заключительный отчет, 2014, стр.8.
- http://www.moz.gov.ua/ua/beta/register_prices_drugs7_.pgn1

Состав: действующее вещество: pregabalin; 1 капсула содержит 75, 150 мг прегабалина; вспомогательные вещества. **Лекарственная форма.** Капсулы. **Основные фармакологические свойства.** Фармакотерапевтическая группа. Противосудорожные средства. Код АТС N03A X16. **Показания.** Нейропатическая боль у взрослых. Эпизодическая (в качестве дополнительной терапии парциальных (частичных) приступов у взрослых, либо вторичной генерализации). Генерализованные тревожные расстройства (ГТР) у взрослых. Фибромиалгия. **Фармакодинамика.** Действующее вещество – прегабалин, что представляет собой аналог гамма-аминобутирической кислоты (ГБ-3 (аминомети)-5-метилгексановая кислота). **Механизм действия.** Прегабалин связывается со вспомогательной субъединицей ($\alpha 2 - \delta$ -белок) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, мощно замедляя в эксперименте [3H]-ГАБА-реleasing. **Побочные реакции.** Наиболее частыми проявлениями побочного действия были головокружение и сонливость. Побочные реакции были обычно от легких до умеренных по интенсивности. Перечисленные побочные реакции также могут быть связаны с основным заболеванием и/или сопутствующими препаратами. **Побочные реакции, которые наблюдались:** Со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения. Со стороны метаболизма и питания: усиление аппетита, анорексия, гипогликемия. Со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, аллергические реакции, гиперчувствительность. Со стороны нервной системы: головная боль, потеря сознания, ухудшение умственной деятельности. Со стороны психоэмоционального состояния: агрессия, спутанность сознания, дезориентация, раздражительность, эйфорическое настроение, снижение либидо, бессонница, деперсонализация, аноргазмия, беспокойство, депрессия, возбуждение, изменения настроения. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения. Для получения детальной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.

Мы делаем качественное лечение доступным!



ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;
Тел.: (+38-044) 281-23-33;
www.phs.com.ua



Перша Національна Соціальна Програма
«3 турботою про співвітчизника»

ТОПІРОМАКС

(топірамат)



- Доведена ефективність при всіх видах припадків^{1, 2}
- Препарат вибору в комбінованій терапії при рефрактерній епілепсії³
- Найдоступніший за ціною топірамат в Україні⁴

¹ Michael D. Privitera, Martin J. Brodie et al. Acta Neurol Scand 2003; 107: 165.

² Ben-Menachen E, Sander J.W., Stefan H. et al. Clin Ther. 2008 Jul; 30 (7): 1180-95.

³ Tartara A., Sartori L., Manni R. et al. Ital J Neurol Sci. 1996 Dec; 17 (6): 429-32. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy: a long-term prospective trial.

⁴ Ежедневник «Аптека», № 50 (971), 22 декабря 2014 г.

Склад: діюча речовина: топірамат;

1 таблетка містить топірамату 25 мг або 100 мг;

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби.

Код АТС N03A X11.

Клінічні характеристики. Показання. Епілепсія. Як монотерапія для лікування пацієнтів із вперше діагностованою епілепсією або для переходу на монотерапію хворих на епілепсію.

Як додаткова терапія для лікування дорослих і дітей старше 3 років з парціальними або генералізованими тоніко-клонічними нападами.

Як додаткова терапія у лікуванні дорослих та дітей при нападах, що асоційовані із синдромом Леннокса-Гасто.

Мігрень. Для профілактики нападів мігрені у дорослих.

Фармакодинаміка. Топірамат, який є діючою речовиною таблеток Топіромакс, — протиепілептичний препарат, що належить до класу сульфаматзаміщених моносахаридів. Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на фоні тривалої деполаризації мембрани нейрона.

Побічні реакції. Оскільки найчастіше Топіромакс застосовують разом з іншими протиепілептичними препаратами, неможливо виявити, який з препаратів спричинив розвиток побічного ефекту.

З боку центральної нервової системи: нервозність, запаморочення, головний біль, порушення мови та зору, психомоторна загальмованість, атаксія, втомлюваність, порушення концентрації уваги, труднощі із запам'ятовуванням, сплутаність свідомості, сонливість, порушення мислення, анорексія, ністагм, диплопія, парестезія, депресія; З боку травного тракту: диспептичні явища, нудота, черевний біль, діарея, сухість губ; рідко — підвищення печінкових трансаміназ, гепатит, печінкова недостатність.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація для спеціалістів з охорони здоров'я.

Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Про небажане явище або скаргу на якість препарату Ви можете повідомити у ТОВ «Фарма Старт» за телефоном (044) 281-23-33.



Ми робимо якісне лікування доступним!

ТОВ «Фарма Старт», Україна,
03124, м. Київ, бульв. І. Лепсе, 8;
Тел.: (+38-044) 281-23-33;
www.phs.com.ua

Актуальные и нерешенные вопросы эпилептологии

По материалам XIX конференции Украинской противоэпилептической лиги (17-19 сентября, г. Одесса)

Миоклонические эпилепсии: дифференциальная диагностика и современная фармакотерапия



Данной проблеме была посвящена лекция заведующей кафедрой неврологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Татьяны Анатольевны Литовченко.

— Согласно определению Международной противоэпилептической лиги (ILAE) миоклонус — это внезапные, короткие (<100 мс), непродолжительные, единичные или множественные сокращения мышцы или мышечной группы различной топографии. Под термином «негативный миоклонус» подразумевают внезапную потерю мышечного тонуса в результате кратковременной (<500 мс) остановки мышечной активности, что электромиографически выглядит как период «молчания». Он может наблюдаться при различных эпилептических синдромах.

Эпилептический миоклонус — это частый симптом идиопатических генерализованных и фокальных (эпилепсия чтения) эпилепсий, эпилептических энцефалопатий, прогрессирующих миоклонус-эпилепсий, epilepsy partials continua, а также таких идиопатических фокальных эпилепсий, как роландическая эпилепсия и синдром Панайотопулоса.

К миоклоническим эпилепсиям (МЭ) раннего детского возраста относят раннюю эпилептическую энцефалопатию (ЭЭ), тяжелую ЭЭ раннего детского возраста (синдром Драве) и доброкачественную ЭЭ раннего детского возраста.

Согласно классификации ILAE тяжелая ЭЭ (синдром Драве) относится к эпилептическим синдромам, не имеющим четкой идентификации по критерию парциальный/генерализованный. Частота ее встречаемости в большинстве случаев составляет от 1,6 до 6,1% среди детей мужского пола до 15 лет. На фоне видимого здоровья дебют заболевания варьирует от 2-3 месяцев до 1 года. В анамнезе имеются эпилепсия и фебрильные судороги у родственников в 25-57% случаев.

Также синдром Драве относится к каналопатиям и характеризуется наличием выраженной неврологической патологии. Провоцирующим фактором могут быть инфекции или вакцинация. Как правило, первый приступ проявляется фебрильными судорогами, реже — фокальными миоклониями. В развернутой стадии заболевания наблюдаются серийные миоклонические приступы: аксиальные, генерализованные, массивные с резкими бросками и падениями, но могут быть и сегментарные миоклонии. Нередко отмечают присоединение абсансов, парциальных и генерализованных судорожных припадков. В дальнейшем их персистирование приводит к резистентности к противоэпилептическим препаратам (ПЭП). Неврологическая симптоматика постепенно прогрессирует, что сопровождается задержкой умственного развития ребенка. Использование инструментальных нейровизуализационных методов диагностики при данном заболевании неинформативно. Обычно в таких случаях регистрируют ЭЭГ, где наблюдается быстрая эпилептическая активность — генерализованные спайк-волны, изолированные или в виде коротких разрядов на фоне замедления основной активности (ее стойкое замедление сопровождается выраженным нарушением когнитивных функций).

Эпилепсия с миоклоническими абсансами (синдром миоклонических абсансов) чаще встречается у мальчиков и дебютирует в возрасте от 11 мес до 12 лет (чаще в 4-7 лет). Семейный анамнез отягощен по эпилепсии в 19% случаев. Основным клиническим проявлением данного заболевания являются длительные (до 30-60 сек) абсансы с приподниманием и отведением плеч, иногда с падением вследствие массивных ритмичных миоклоний. Часто во время приступов апноэ возникают вегетативные симптомы. Гипервентиляция и пробуждение могут быть факторами, способными спровоцировать возникновение приступа. На ЭЭГ характерно замедление основной активности, а во время приступов — наличие генерализованных синхронных симметричных спайк-волн с частотой 3 Гц, а также отмечается чувствительность к гипервентиляции. Обычно у таких пациентов выявляют выраженный неврологический дефицит и задержку умственного развития, что обуславливает неблагоприятный прогноз данной формы эпилепсии.

Миоклония век с абсансами (синдром Jeavons) составляет около 2-7% среди всех форм эпилепсии с дебютом в детском возрасте. Как правило, она проявляется у детей от 2 до 7 лет, но описаны случаи дебюта и у взрослых. Часто такие пациенты в анамнезе имеют фебрильные судороги. Для этого заболевания характерна последовательность клинических симптомов, а именно: заведение глазных яблок и легкое запрокидывание головы; ритмические миоклонии век «трепетания» (при сохраненном сознании) и кратковременный

абсанс. Также отмечается выраженная фотосенситивность, то есть приступ возникает при закрытии глаз или ритмической фотостимуляции. На ЭЭГ в начале приступа регистрируется окулографический артефакт, а потом в течении периода закрытия глаз — так называемый феномен FOS (fixation off sensitivity), который исчезает при открывании. Он заключается в появлении полиспайк- или спайк-волновой активности с частотой 3-5 Гц в ответ на закрытие глаз. Иногда при миоклонии век с абсансами наблюдается развитие интеллектуального дефицита. Однако ее неблагоприятный прогноз связан с наличием резистентности ко многим ПЭП, в частности к клоназепаму, вальпроатам или их сочетанию с сукцинимидами.

Периоральный миоклонус — это еще одна из форм МЭ, которая дебютирует у детей 5-7 лет. Для нее характерны типичные абсансы, протекающие сериями с миоклониями губ и нижней челюсти, но отсутствует феномен фотосенситивности. На ЭЭГ регистрируют пик-волновую активность с частотой 3 Гц. Лечение периорального миоклонуса малоэффективно, в связи с чем приступы продолжаются и в период взрослого возраста с частым развитием бессудорожного эпилептического синдрома (до 51,7% случаев).

Одной из наиболее частых ювенильных форм МЭ является **юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)** — идиопатическая генерализованная эпилепсия с возрастзависимым началом (в подростковом и юношеском возрасте). Как правило, семейный анамнез отягощен наличием эпилепсии. Клинически ЮМЭ манифестирует билатеральными, асимметричными, нерегулярными, аритмичными толчкообразными кластерными миоклониями плечевого пояса и рук, что редко сопровождается вовлечением ног с приседанием и падением. Миоклонии возникают после пробуждения, депривации сна или фотостимуляции (характерная абсолютная фотосенситивность). Они часто сочетаются с генерализованными тонико-клоническими припадками (ГТКП), но редко — с абсансами. На ЭЭГ регистрируются короткие вспышки спайк- и полиспайк-волн с высокой амплитудой. В отличие от других форм МЭ, ЮМЭ хорошо поддается терапии вальпроатами, и особенно левитирацетамом. Однако необходимо длительное лечение в связи с высоким риском рецидива.

Группа **прогрессирующих миоклонус-эпилепсий (ПМЭ)** объединяет в себе не менее 15 редких нозологических форм, которые резистентны к большинству антиконвульсантов. К этой группе относят болезнь Унферрихта-Лундборга, болезнь Лафора, нейрональный цероидный липофусциноз, митохондриальные болезни (MERRF), сиалоидоз, ювенильную болезнь Гентингтона и др. Клинически и этиологически это гетерогенные генетические заболевания, характеризующиеся миоклонусом, тонико-клоническими судорогами и прогрессирующими церебральными расстройствами (атаксией и деменцией). Патогенез ПМЭ связан с генетическими нарушениями в митохондриальном геноме или наследственными нарушениями обмена веществ.

Выделяют следующие основные клинические признаки ПМЭ:

- спонтанный и акционный миоклонус, спровоцированный пассивными движениями и стимулами. Для него характерны фрагментарность и асинхронность;
- клонико-тонико-клонические приступы небольшой продолжительности;
- абсансы;
- фокальные припадки;
- деменция;
- атаксия;
- нарушения зрения (болезнь Лафора, сиалоидоз), глухота, задержка роста.

На ЭЭГ регистрируют прогрессирующие замедление основной активности нейронов и генерализованные спайк-волновые комплексы. Диагноз ПМЭ подтверждается при ДНК-тестировании и наличии биологических маркеров.

Болезнь Унферрихта-Лундборга с аутосомно-рецессивным типом наследования имеет два варианта: средиземноморский и балтийский миоклонус. Она проявляется клоническими и тонико-клоническими припадками, при этом миоклонии нарастают при движении. Следует отметить, что для нее характерен медленно нарастающий интеллектуальный дефицит и эмоциональная лабильность, а также атаксия, интенционный тремор и дизартрия.

Клиническая картина **болезни Лафора** характеризуется спонтанными массивными миоклониями в конечностях, которые быстро прогрессируют. Также отмечаются когнитивные и зрительные нарушения (простые и сложные зрительные галлюцинации). При биопсии кожи наблюдается типичная гистологическая картина — наличие телец Лафора (шифф-позитивных цитоплазматических включений)

в тканях. Обычно болезнь Лафора имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и дебютирует ГТКП у детей 11-18 лет.

Нейрональный периодный липофусциноз наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Существуют пять форм данного заболевания: инфантильная, поздняя инфантильная, ранняя ювенильная и форма взрослых. Клинически манифестирует миоклониями с прогрессирующим неврологическим и психическим дефицитом, что в результате приводит к летальному исходу. Гистологическая картина представлена отложениями липолипидов в ЦНС, печени, миокарде и сетчатке.

К группе **сиалоидозов** относят лизосомальные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. Выделяют два типа сиалоидозов: первый проявляется у подростков, а второй — у взрослых (в 20-30 лет). Как правило, оба типа сиалоидозов дебютируют со снижения зрения и миоклоний. Клинически наблюдается атаксия и полинейропатия (сенсорные нарушения), деформация костей, нарушения слуха и умственная отсталость. При офтальмоскопии типично изменение глазного дна — вишнево-красная окраска макулы (центральной области сетчатки). Золотым стандартом диагностики является наличие специфических маркеров в крови (дефицит α -ацетилнейроаминазы в лимфоцитах) и моче (появление олигосахаридов).

Миоклоническая эпилепсия, сочетающаяся с митохондриальной энцефаломиелопатией (MERRF), проявляется сначала глухотой и потерей зрения в результате атрофии зрительных нервов. Позже возникают миоклонус, ГТКП и атаксия. Данное заболевание может иметь как быстропрогрессирующее, так и медленное течение. Патоморфологическая картина характеризуется наличием грубых атрофических изменений коры головного мозга, поражением его белого вещества и наличием кальцификатов.

Известно, что ПМЭ в большинстве случаев резистентны к ПЭП, особенно к вальпроатам, барбитуратам и бензодиазепинам. Также в таких случаях противопоказаны фенитоин, карбамазепин, габапентин и вигабатрин. Однако среди большого количества антиконвульсантов при возникновении МЭ заслуживает внимания такой препарат, как леветирацетам. Это левовращающий изомер пиратацетама, который

способен эффективно подавлять эпилептическую активность клеток головного мозга. Отечественным производителем «Фарма-старт» препарат представлен под названием Левицитам. В отличие от других антиконвульсантов он имеет уникальный механизм действия благодаря влиянию на транспортный белок SV2A — синаптический везикулярный протеин в пресинаптических терминалах.

Леветирацетам обладает широким спектром действия, эффективен при парциальных и генерализованных приступах. Нет необходимости в титрации дозы, стартовая доза (1000 мг) является терапевтической. Высокий уровень безопасности леветирацетама связан с отсутствием клинически значимых лекарственных взаимодействий в случае коморбидности, в том числе и при использовании гормональных контрацептивов.

Линейная фармакокинетика и высокая биодоступность данного препарата исключают необходимость в лабораторном мониторинге функциональной активности печени. Также леветирацетам имеет значительную доказательную базу. Например, его использование в качестве монотерапии целесообразно при ЮМЭ (Bassel Abou-Khalil, 2009), эпилепсии Кожевникова и ПМЭ. У нас был собственный пример успешного лечения ЮМЭ при назначении Левицитама в дозе 2000 мг в сутки, когда была достигнута клинически стойкая ремиссия. Максимальная эффективность Левицитама наблюдалась при фокальных моторных и вторично генерализованных эпилепсиях (К.Ю. Мухин, 2008). В то же время хорошо поддается лечению этим препаратом и симптоматическая фокальная эпилепсия (Glauser et al., 2002; Devinsky et al., 2003; Coppola et al., 2004; К.Ю. Мухин, 2008).

Также леветирацетам оказывает положительный психотропный эффект: улучшает поведенческие функции, общую активность (L. Lagae et al., 2005) и когнитивные функции (J.L. Herranz, 2003). При этом нежелательные явления в целом переносятся удовлетворительно, обратимы в большинстве случаев и при коррекции дозы леветирацетама регрессируют (S. Grosso et al., 2005; J. Opp et al., 2005).

Таким образом, применение леветирацетама при труднокурабельных формах эпилепсии позволяет достичь положительных результатов и улучшить качество жизни таких пациентов.

Противоречия в эпилептологии



Руководитель нейропсихологического отдела медицинского центра «Пульс» (г. Винница), доктор медицинских наук Ольга Петровна Мостовая представила тезисы дебатов по проблемным вопросам диагностики и лечения эпилепсии, которые состоялись в рамках 9-го Всемирного конгресса противоречий в неврологии (CONy) в марте этого года.

Можно ли диагностировать эпилепсию после первого припадка?

Существующее определение эпилепсии для установления диагноза требует наличия как минимум двух неспровоцированных припадков, возникших с интервалом 24 ч. Международная противосудорожная лига внесла предложение о том, чтобы диагностировать эпилепсию уже после первого эпилептического припадка.

Аргументы «за»:

- в общей популяции риск повтора первого неспровоцированного припадка оценивается в 40%, но он значительно выше при наличии факторов риска, например поражений мозга по данным МРТ, генетической предрасположенности;
- при некоторых формах эпилепсии или эпилептических синдромах диагноз может быть с высокой вероятностью установлен уже при первом эпизоде, что позволяет раньше назначить терапию.

Аргументы «против»:

- длительное дорогостоящее лечение может быть не назначено, если припадок не повторится;
- диагноз эпилепсии влечет за собой серьезные последствия для пациента в социальной и правовой сферах (ограничения при принятии на работу, вождении транспорта, психологическая стигма);
- в исследованиях не показано никакой разницы долгосрочных исходов и качества жизни между пациентами, которые получали терапию после первого припадка, и теми, кто начал лечиться после повторного припадка.

Нужно ли определять тип эпилептических припадков, если лечение все равно одинаковое?

Аргументы «за»:

- точное определение типа припадков (парциальные или генерализованные) или эпилептического синдрома позволяет подобрать соответствующую терапию, определиться с дальнейшими обследованиями (например, генетическим тестированием), прогнозировать течение заболевания, информировать пациента о возможных альтернативных методах лечения (нейрохирургических).

Аргументы «против»:

- недостаточное использование МРТ высокого разрешения, ночной ЭЭГ и других методов исследования затрудняет уточнение типов припадков и выбор целенаправленной терапии в странах с низким экономическим уровнем, где эти методы недоступны, поэтому ПЭП все равно назначаются «наугад»;
- даже в развитых странах диагноз остается неопределенным по крайней мере у 30% пациентов, перенесших генерализованные тонико-клонические припадки, несмотря на правильную фиксацию припадков, применение МРТ высокого разрешения, ночной ЭЭГ;
- современные ПЭП характеризуются широким спектром действия, а критерии выбора терапии по существующим доказательным данным выглядят неубедительно.

Комментарий: «Рекомендации ILAE предлагают выбор из нескольких ПЭП с одинаковым уровнем доказательности при одной и той же ситуации. И наоборот, один ПЭП позиционируется как эффективная терапия при разных типах припадков. Например, вальпроаты находятся в первой линии выбора при всех типах припадков. Но клинический опыт и реалии с этими рекомендациями не совсем сходны. На практике вальпроаты избегают назначать женщинам репродуктивного возраста из-за фетотоксичности и возможного снижения интеллекта будущего ребенка. Альтернативой для девочек и женщин фертильного возраста являются леветирацетам или ламотриджин, которые стали доступнее для наших пациентов благодаря отечественному производителю (препараты Левицитам и Ламотрин). Показания к назначению леветирацетама охватывают широкий спектр состояний, однако без четких указаний на конкретные синдромы. Комиссия ILAE относит леветирацетам к первой линии терапии парциальной эпилепсии с уровнем доказательности A, а также, вероятно, при генерализованных судорожных припадках у взрослых с уровнем доказательности D (T. Glauser et al., 2013). Очевидно, необходимы более дифференцированные критерии выбора из нескольких альтернативных препаратов, чем предлагаемые консенсусом ILAE. Еще сложнее определиться с дальнейшим выбором, если первый препарат не подошел. Мало изучена эффективность и безопасность комбинаций различных ПЭП. Возможным вариантом подбора ПЭП, который мы используем пока чисто эмпирически, является повторная оценка через 3-5 дней той части ночной ЭЭГ, на которой наблюдались патологические отклонения до начала приема препарата».

Продолжение на стр. 24.



Доказанная эффективность при парциальных и генерализованных (в том числе миоклонических) типах припадков^{1,2}

Достоверно уменьшает частоту припадков у взрослых и детей с рефрактерной эпилепсией^{3,4}

Высокий профиль безопасности⁵

Самый доступный по цене леветирацетам в Украине⁶

¹ Lyseng-Williams KA. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):485-514

² Kojovic M, Cordvari 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 SH, 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 Ежедневник «Аптека», № 19 (990), 18 мая 2015 г.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата

Состав. Действующее вещество: леветирацетам; 1 таблетка содержит леветирацетама 250 мг или 500 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противосудорожные средства. Леветирацетам. **Код АТС** N03A X. **Показания.** Эпилепсия: монотерапия (препарат первого выбора) у взрослых и детей старше 16 лет; в составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 4 лет. **Побочные реакции.** К самым частым побочным реакциям относятся: нарушения общего характера: астения, утомляемость; со стороны центральной нервной системы: сонливость, головная боль, головокружение, атаксия, судороги, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, спутанность сознания, ухудшение памяти, парестезии; со стороны психики: возбуждение, депрессия, эмоциональная нестабильность, изменения настроения, раздражительность, агрессивность, бессонница, нервозность, раздражительность, галлюцинации, психотические расстройства, самоубийство, попытки самоубийства и мысли о суициде. **Фармакодинамика.** Леветирацетам — производный пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид), по химической структуре отличается от известных противосудорожных лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама недостаточно изучен, но установлено, что он отличается от механизма действия от известных противосудорожных препаратов. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения. О нежелательном проявлении или жалобе на качество препарата вы можете обратиться в ООО «Фарма-старт» по телефону (044) 281-23-33.



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;
Тел.: (+38-044) 281-23-33;
www.phs.com.ua

Актуальные и нерешенные вопросы эпилептологии

По материалам XIX конференции Украинской противоэпилептической лиги (17-19 сентября, г. Одесса)

Лечение парциальных эпилептических припадков: выбор монотерапии и рациональная политерапия

Продолжение. Начало на стр. 22.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Одесского национального медицинского университета **Юрий Иванович Горанский** представил современные принципы выбора терапии парциальной эпилепсии и интересные данные, помогающие рационально сочетать препараты с разными механизмами действия.

В первую очередь лектор напомнил, что означает понятие «эффективная терапия» в эпилептологии и на какие критерии ремиссии следует ориентироваться:

- полное отсутствие пароксизмальных эпилептических расстройств в течение 2 и более лет;
- отсутствие перманентных психических расстройств, ассоциированных с эпилепсией (аффективных, мнестических, характерологических, интеллектуальных);
- устойчивость к различным влияниям, которые ранее провоцировали припадки (алкоголь, психоэмоциональные переживания, фотостимуляция, повышение температуры тела);
- отсутствие пароксизмальной активности на электроэнцефалограмме (однако следует помнить, что положительная динамика ЭЭГ обычно отстает от клинической ремиссии припадков и может наступать только через 2-3 года после их прекращения, поэтому остается актуальным постулат «лечить пациента, а не его ЭЭГ»!).

Медикаментозная терапия эпилепсии в XX веке эволюционировала от монотерапии барбитуратами (1912-1938) к политерапии, основанной на представлениях о суммации терапевтических эффектов разных ПЭП в небольших дозах (1938-1990). В настоящее время считается, что четко классифицировать ПЭП по механизмам действия невозможно, поскольку большинство молекул имеют сродство сразу к нескольким мишеням в механизмах эпилептогенеза. На практике доминирует концепция индивидуального подбора терапии, согласно которой лечение следует начинать преимущественно с монотерапии, а при ее неэффективности переходить либо к альтернативной монотерапии, либо к рациональной политерапии. Под рациональной политерапией подразумевается применение нескольких ПЭП (как правило, двух или трех, поскольку дальнейшее увеличение количества препаратов в комбинации не обеспечивает дополнительного терапевтического эффекта) с таким сочетанием механизмов действия, которое при хорошей переносимости и высокой безопасности обеспечивает устойчивый контроль эпилептических припадков. Вместе с тем около 35% пациентов получают назначение более одного ПЭП сразу после постановки диагноза (L.J. Stephen, M.J. Brodie, 2012).

Подбирая монотерапию, следует иметь в виду, что эффективность лечения снижается в зависимости от количества ранее использованных ПЭП. По данным M. Brodie (2012), на первой монотерапии свобода от припадков достигается у 48% пациентов, после смены первого ПЭП на второй эффективность снижается до 35%, а после двух-пяти смен терапии припадки контролировались только у 18% пациентов. После 6-7 неудачных попыток лечения разными препаратами шансы добиться контроля над припадками стремительно приближаются к нулю.

Принимая решение о замене неэффективного ПЭП, необходимо убедиться в том, что дозы и длительность терапии были адекватными. Большинство ПЭП не начинают действовать сразу. Для достижения терапевтического эффекта требуется от нескольких дней (фенитоин) до 7-8 недель (ламотриджин). В этом отношении безусловным преимуществом обладает леветирацетам, противоэпилептический эффект которого развивается в первые сутки.

Часто возникает вопрос: как лучше переходить с монотерапии на двойную терапию? Интересные данные опубликованы профессором M. Brodie по результатам исследования с участием 327 пациентов. Когда при недостаточной эффективности монотерапии назначался второй препарат, эффективность двойной терапии зависела от дозы первого ПЭП. Если дозу первого ПЭП в комбинации снижали до уровня <75% от начальной, вероятность достижения ремиссии, как ни странно, была достоверно выше, чем при сохранении исходной дозы.

Высокая эффективность вальпроовой кислоты и ее солей при всех типах припадков объясняет популярность этих препаратов в качестве первой монотерапии эпилепсии.

Как показал специальный метаанализ, в популяции 3 млн человек, принимавших вальпроаты, не выявлено случаев парадоксального утяжеления и учащения припадков. Универсальность вальпроатов позволяет назначать их, когда идентификация типа припадков затруднена, что, по оценкам британских экспертов, происходит в каждом третьем случае даже в практике опытных специалистов.

Эффективность некоторых ПЭП с комбинированными механизмами противоэпилептического действия в режиме монотерапии приближается к эффективности вальпроатов. К таковым можно отнести топирамат, леветирацетам и зонисамид, сочетающие ГАМК-эргические, антиглутаматергические и, возможно, другие, не до конца изученные эффекты.

Преобладание тех или иных механизмов действия, с одной стороны, обуславливает специфические побочные эффекты ПЭП, а с другой — объясняет дополнительные терапевтические свойства и сферы применения. ГАМК-эргический эффект обуславливает анксиолитическое и антиманиакальное действие, но ассоциируется с нежелательной седацией (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты, вигабатрин, тиагабин, габапентин). Антиглутаматергический эффект, блокирование натриевых каналов связаны с активирующим и антидепрессивным действием (фелбамат, ламотриджин). Например, топирамат благодаря комплексному механизму действия обладает достаточно высокой эффективностью в отношении эпилептических припадков разного типа, но может вызывать когнитивные нарушения, а также не всегда желаемый эффект снижения массы тела. Дополнительным показанием к применению является мигрень. Доказана высокая эффективность топирамата как средства для профилактического лечения мигрени при исчерпании возможностей купирования приступов.

Часто выбор ПЭП ограничен финансовыми возможностями пациента. Высокая стоимость препаратов новых поколений делает длительную (пожизненную) терапию недоступной для большинства наших соотечественников. Но в Украине хорошо зарекомендовал себя препарат отечественного производителя «Фарма-старт» Топиромакс, в котором сочетаются высокое качество и доступная цена.

Другие ПЭП новой генерации — леветирацетам и лакосамид применяются в основном в качестве эффективной адекватной терапии парциальной эпилепсии. При использовании леветирацетама у детей снижение частоты припадков на ≥50% достигалось в 44,6% случаев (T.A. Glauser et al., 2006). Есть данные о том, что леветирацетам обеспечивает высокую эффективность монотерапии парциальной эпилепсии у взрослых. Ретроспективный анализ результатов лечения 62 пациентов в возрасте от 19 до 94 лет в течение 12 мес показал, что леветирацетам оказался эффективным в 93% случаев, и только в 8% отменялся из-за побочных эффектов (A. Molins et al., 2007).

Исследование RELACOVA показало, что лакосамид сочетается со многими ПЭП, но оптимальной является комбинация с блокаторами натриевых каналов (вальпроатами, леветирацетамом, топираматом), которая обеспечивала ≥50% редукцию припадков у 65% пациентов (V. Villanueva et al., 2012). А в исследовании VITOVA 67% пациентов достигли полной свободы от припадков, получая лакосамид в качестве первого дополнительного препарата после неудачной монотерапии.

Также профессор Ю.И. Горанский упомянул о возможностях дополнительной терапии эпилепсии препаратами, которые не являются противоэпилептическими, но благодаря нейрометаболическому действию способствуют повышению порога судорожной готовности. Например, гопантеновая кислота является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани, обладает противосудорожным действием, уменьшает моторную возбудимость, оказывает умеренное седативное действие, пролонгирует действие барбитуратов, предотвращает побочные эффекты фенобарбитала, карбамазепина, нейролептиков.

В заключение лектор напомнил о результатах исследований, которые показывают, что качество жизни пациентов с эпилепсией не коррелирует с частотой приступов, но очень зависит от побочных эффектов назначенных ПЭП. Поэтому главными требованиями к медикаментозному лечению эпилепсии остаются безопасность и хорошая переносимость.

Подготовили **Людмила Онищук** и **Дмитрий Молчанов**



Первая Национальная Социальная Программа
«С заботой о соотечественнике»

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД
К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ

ЛАМОТРИН

ЛАМОТРИДЖИН



Р.с. №UA/2112/01/02, UA/2112/01/01, UA/2112/01/03

Препарат выбора для лечения всех форм эпилепсии (за исключением миоклонических припадков), особенно у женщин и девочек в возрасте старше 12 лет^{1,2}

¹ NICE Guidelines, 2006.² Morrell M.J., Montouris G.D. Cleveland clinic journal of medicine 2004; 71(Suppl. 2):19-24

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЛАМОТРИН 25, 50, 100 (LAMOTRINE 25, 50, 100)
Состав. Действующее вещество: ламотриджин; 1 таблетка содержит ламотриджина 25 мг, 50 мг или 100 мг. Фармакотерапевтическая группа. Противоэпилептические средства. Код АТС N03A X09. Показания: эпилепсия; билатеральные нарушения у взрослых старше 18 лет. Побочные реакции. Со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь. Психические нарушения: часто — раздражительность. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, инстинкт, тремор, сонливость, бессонница. Фармакодинамика. Ламотриджин — производное фенитрина — противоэпилептическое средство, механизм действия которого связан с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов пресинаптических мембран нейронов и угнетением окружающего высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, прежде всего глутамата. Категория отпуска. По рецепту.

ВАЛЬПРОКОМ 300/500 хроно

ВАЛЬПРООВАЯ КИСЛОТА + ВАЛЬПРОАТ НАТРИЯ



Р.с. №UA/2169/01/02, UA/2169/01/01

Доказанная эффективность при всех типах припадков¹
Единственный отечественный вальпроат
Наиболее доступный по цене вальпроат в Украине²

¹ Руководство ILAE, 2013² Ежедневник «Аптека», № 19 (990), 18 мая 2015 г.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ВАЛЬПРОКОМ 300, 500 ХРОНО (VALPROCOM 300, 500 CHRONO)
Состав. Действующее вещество: вальпроат натрия/вальпроовая кислота; 1 таблетка Вальпрокома 300 хроно содержит вальпроат натрия 200 мг и вальпроовую кислоту 87 мг (что соответствует 300 мг вальпроата натрия на 1 таблетку); 1 таблетка Вальпрокома 500 хроно содержит вальпроат натрия 333 мг и вальпроовую кислоту 145 мг (что соответствует 500 мг вальпроата натрия на 1 таблетку). Фармакотерапевтическая группа. Противоэпилептические средства. Проводные жирные кислоты. Код АТС N03A G01. Показания. Для лечения эпилепсии у взрослых и детей: как монотерапия или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами. Лечение маниакального синдрома при биполярных нарушениях. Побочные реакции. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея и другие диспептические нарушения. Со стороны ЦНС: затуманенность сознания; летаргия, изолированные ступорозные состояния; обратимая дилемия, изолированный обратимый паркинсонизм, тремор, сонливость, головная боль, атаксия, онемение, потеря слуха как обратимая, так и необратимая. Фармакодинамика. Противосудорожный препарат пролонгированного действия. Ингибирует ГАМК-трансферилу, тормозит фенитоинформацию ГАМК (ингибирование), стабилизирует и повышает ее содержание в ЦНС. Стимулирует центральные ГАМК-эргические процессы (в т.ч. торможение стресс-лимитирующей), уменьшает возбудимость и судорожную готовность моторных зон головного мозга. Категория отпуска. По рецепту.

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения. О нежелательном проявлении или жалобе на качество препарата вы можете обратиться в ООО «Фарма-старт» по телефону (044) 281-23-33



НЕВРОЛОГИЯ • ПСИХИАТРИЯ



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
Тел.: (+38 044) 281-23-33
www.phs.ua

І.А. Марценковський

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Дитяча психіатрія», голова секції дитячої психіатрії та суміжних спеціальностей Асоціації психіатрів України, керівник відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної та судової психіатрії та наркології

Розлади аутистичного спектра: український вимір



У червні 2015 року наказом Міністерства охорони здоров'я № 341 було затверджено пакет медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аутизмі: Адаптовані клінічні настанови, засновані на доказах «Аутизм у дітей», «Аутизм у дорослих» та Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку)». З питаннями щодо імплементації цих документів у практику лікарів ми звернулися до одного з авторів, провідного спеціаліста з першазначних порушень розвитку в Україні, голови секції дитячої психіатрії та суміжних спеціальностей Асоціації психіатрів України, головного позаштатного спеціаліста МОЗ зі спеціальності «Дитяча психіатрія», керівника відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної та судової психіатрії та наркології Ігоря Анатолійовича Марценковського

? **Що являє собою зміст пакету документів, які визначають Державний стандарт медичної допомоги при аутизмі, у чому полягають сенс і призначення уніфікованого клінічного протоколу?**

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації (УКПМД) «Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку)» розроблено членами спеціально створеної МОЗ міжвідомчої робочої групи, до якої увійшли представники різних медичних спеціальностей: лікарі загальної практики-сімейні лікарі, лікарі-педіатри, лікарі-психіатри, лікарі-психіатри дитячі, лікарі-психотерапевти, лікарі-неврологи, лікарі-дитячі неврологи, лікарі-медичні психологи, лікарі-генетики, а також інші спеціалісти, які надають медичну допомогу пацієнтам з розладами аутистичного спектра (РАС): практичні психологи та корекційні педагоги. В процесі роботи над протоколом велике значення надавалося обговоренню принципів медико-соціальної допомоги з батьками пацієнтів, освітянами, представниками громадських організацій, які працюють у сфері забезпечення особливих потреб дітей з першазначними порушеннями розвитку.

За формою, структурою і методичними підходами щодо використання вимог доказової медицини УКПМД відповідає вимогам «Методики розробки та провадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини», затвердженої наказом МОЗ України № 751 від 28.09.2012, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313. УКПМД, стандарти якості допомоги та відповідні розділи Державного формуляра є складовими Державного стандарту медичної допомоги.

В УКПМД розглядаються особливості проведення діагностики та лікування РАС в Україні з позиції забезпечення наступності видів медичної допомоги – первинної та вторинної в групах специфічного ризику профілактики, психотерапії, психофармакотерапії, як безпосередньо порушень аутистичного спектра, так і коморбідних порушень психіки та поведінки.

При розробці вітчизняного протоколу в якості прототипів були використані сучасні рекомендації Національного інституту вдосконалення клінічної практики Великобританії (NICE, аутизм у дітей та молодих людей, 2011; аутизм у дорослих, 2012) та Американської академії дитячої та підліткової психіатрії (AACAP, 2014).

При визначенні діагностичних критеріїв РАС робоча група спиралася на діагностичні критерії Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (ВОЗ, 1992).

Для визначення особливостей лікування коморбідних станів були також використані положення адаптованих клінічних настанов «Епілепсії», «Депресія (легкий та помірний епізоди без соматичного синдрому та з соматичним синдромом)» та «Рекурентні депресивні розлади».

Метою УКПМД є:

- впровадження методів діагностики та лікувально-реабілітаційної допомоги з доведеною ефективністю у процес надання медичної допомоги пацієнтам з РАС в Україні;
- забезпечення якості, ефективності та рівних можливостей доступу до медичної допомоги пацієнтам з РАС;
- встановлення єдиних вимог щодо профілактики, діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з РАС з

урахуванням вітчизняних особливостей організації медичної допомоги, традицій клінічної практики й економічної ситуації в країні;

- обґрунтування оснащення закладів охорони здоров'я для надання первинної, вторинної, третинної медичної допомоги й медичної реабілітації пацієнтам з РАС (наявність обладнання, інструментарію та інших ресурсів).

Відповідно до ліцензійних вимог та стандартів акредитації в кожному закладі охорони здоров'я має бути наявний Локальний протокол медичної допомоги (ЛПМД), який визначатиме взаємодію структурних підрозділів закладу, медичного персоналу, форми допомоги, яка доступна на долікарняному рівні, безпосередньо за місцем проживання хворого, місцем його навчання (надається громадськими, релігійними організаціями, групами взаємопідтримки, батьківськими організаціями, опікунськими радами, закладами дошкільної та шкільної освіти, закладами, підпорядкованими Міністерству соціальної політики).

Зрештою все це має призвести до оптимізації допомоги та покращення якості життя пацієнтів з РАС.

? **Наскільки актуальною є сьогодні проблема РАС в Україні?**

Згідно з офіційними статистичними даними МОЗ України поширеність РАС з 2009 по 2014 роки зросла з 3,09 до 9,48 на 100 тис. населення (в дитячій популяції з 17,0 до 53,0 на 100 тис. дитячого населення). Захворюваність на РАС також зросла з 0,55 до 1,72 на 100 тис. населення (в дитячій популяції з 3,1 до 9,6 на 100 тис. дитячого населення). Проте, незважаючи на трьохкратне зростання показників захворюваності та поширеності, рівень діагностики РАС в нашій країні залишається істотно нижчим, ніж у США та країнах Європи, що пояснюється тривалим періодом пострадянської стагнації розвитку дитячої психіатрії в Україні. Слід очікувати подальшого швидкого зростання поширеності РАС у міру покращення обізнаності лікарів та впровадження у клінічну практику сучасних діагностичних процедур.

Звертаю увагу на те, що аутизм не є проблемою суто дитячого віку. Пацієнти з РАС потребують медико-соціальної підтримки і після досягнення повноліття. На щастя, відходить в минуле практика перегляду діагнозу зі спектра РАС після досягнення віку 18 років, зміна його на шизофренію, розумову відсталість. Певні успіхи реабілітації дітей з РАС, впровадження технологій ранньої інтервенції, методів поведінкової та ігрової терапії (прикладного поведінкового аналізу, флортайм-терапії, реабілітації та розвитку за системою тіейч, методів спрощеної та альтернативної комунікації, зокрема з використанням малюнків за системою пекс) призвели до значного зростання кількості високофункціональних дорослих пацієнтів з РАС. Ці пацієнти потребують медико-соціальної допомоги, створення спеціальних сервісів. Разом з тим необхідність удосконалення якості діагностики, розвитку інституту ранніх втручань, психологічних та медикаментозних методів терапії в дитячому віці залишається актуальною.

На жаль, сьогодні допомога пацієнтам з РАС зводиться здебільшого до медикаментозної терапії, що знову ж таки пов'язано з певними стереотипами і традиціями радянської психіатричної школи в Україні, впливом російської психіатричної школи, яка дивилася на аутистичні розлади, як на захворювання з континуума ендегенно процесуальних, а не

першазначних порушень розвитку, а також очікуваннями батьків дітей, які розуміють сенс надання медичної допомоги перш за все у призначенні лікарських засобів.

Занепокоєння викликає широка представленість та активна промоція в Україні сумнівних з точки зору наукової доказовості лікарських засобів, зокрема нейрометаболічних засобів, препаратів, що вироблені з тканин тварин. Для лікування дітей завозяться і використовуються апарати для електростимуляції, аудіостимуляції, не зареєстровані в установленому порядку, без затверджених МОЗ України інструкцій із застосування. Необґрунтованим з наукової точки зору є поширене застосування різних видів анімалотерапії, зокрема дельфінотерапії. Таким чином, потреба розробки державних стандартів надання медико-соціальної допомоги хворим із розладами аутистичного спектра давно вимагала свого розв'язання.

? **Які з положень протоколу про принципи надання допомоги пацієнтам із РАС ви вважаєте найбільш важливими для практики?**

На мою думку, у затвердженому наказом МОЗ клінічному протоколі принциповими є низка моментів.

По-перше, це усунення хаотичної діагностики РАС, припинення практики вживання некоректних дефініцій, діагностичних категорій, не передбачених МКХ-10, наприклад: «затримки психічного та/чи мовленнєвого розвитку з ознаками аутизму», «процесуальний аутизм», «органічний аутизм», «епілептична дезінтеграція з рисами аутизму». УКПМД визначає чіткий діагностичний алгоритм, впроваджує в клінічну практику низку скринінгових інструментів, напівструктуроване інтерв'ю з батьками (ADI-R), напівструктуроване оцінювання актуальної поведінки дитини (ADOS).

По-друге, це визнання поведінкової терапії та спеціальних методів навчання в якості базових методів допомоги з доведеною ефективністю. Фармакотерапія розглядається як метод лікування коморбідних неврологічних, психічних та поведінкових розладів. Поведінкова терапія, спрямована на поліпшення спілкування батьків з дитиною, спеціальні програми навчання, акцентовані на корекції дисгармонічного розвитку (методи відновленого онтогенезу), соціалізації (формуванні соціальної компетенції та реципрокності, розвитку комунікації), формуванні передумов шкільних навичок, адаптивної поведінки, а також психоосвітні програми, які створюють передумови для позитивного сприйняття суспільством осіб з особливими потребами, їх підтримку, найкращою мірою допомагають особам з РАС реалізувати свій потенціал і мають доказову базу. Дуже важливим досягненням протоколу є перелік методів втручання, зокрема фармакологічних середників, ефективність застосування яких при РАС не доведена, або застосування яких є небезпечним. Застосування фармакотерапії при РАС має певні показання та цілі: усунення агресивної, аутоагресивної, руйнівної, повторюваної поведінки, порушень активності та уваги, коморбідних депресивного, біполярного, тривожного, обсесивно-компульсивного розладів. Окрема увага приділяється лікуванню коморбідних епілепсій, специфічним вимогам до протиепілептичних препаратів.

Положення протоколу охоплюють весь спектр наявних можливостей надання допомоги цій категорії пацієнтів.

? **У протоколі є багато посилань на діагностичні інструментарії (шкали, опитувальники, тести), більшість з яких мають іноземне походження та доступні лише англійською мовою. Деякі адаптовані російською мовою інструментарії для спеціального скринінгу доступні на сайті Першого українського видавництва психологічних тестів «ОС Україна», але є досить дорогими. Як планується впроваджувати їх у клінічну практику лікарів первинної та вторинної ланок?**

Відповідно до наказу МОЗ України № 341 від 15.06.2015 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних

Продовження на стор. 26.

І.А. Марценковський

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Дитяча психіатрія», голова секції дитячої психіатрії та суміжних спеціальностей Асоціації психіатрів України, керівник відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної та судової психіатрії та наркології

Розлади аутистичного спектра: український вимір

Продовження. Початок на стор. 25.

документів зі стандартизації медичної допомоги при аутизмі» керівники структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської міської державної адміністрації, керівники закладів охорони здоров'я, що належать до сфери управління Міністерства охорони здоров'я України та надають спеціалізовану та високоспеціалізовану психіатричну допомогу дітям з розладами аутистичного спектра, мають забезпечити:

1) розробку в закладах охорони здоров'я локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на основі уніфікованого клінічного протоколу;

2) забезпечити моніторинг дотримання в закладах охорони здоров'я зазначених локальних протоколів медичної допомоги при наданні медичної допомоги пацієнтам.

При наданні спеціалізованої психіатричної допомоги дітям діагностика РАС ґрунтується на даних анамнезу, клінічному обстеженні пацієнта, стандартній психіатричній оцінці, а також співбесіді з обстежуваним та особами, які здійснюють догляд. Клінічне оцінювання пацієнта має бути спрямоване на виявлення порушень соціальної взаємодії, комунікації, обмеженої повторюваної поведінки та стереотипних рухів. Вимоги до клінічного дослідження ретельно виписані в протоколі. Використання спеціальних стандартизованих оціночних процедур (діагностичних інструментаріїв) доповнює клінічне оцінювання, але не є обов'язковим. Проте медичні заклади мають бути забезпечені відповідним медичним обладнанням, до якого входять скринінгові інструменти, укомплектовані персоналом, що має відповідну підготовку для роботи з відповідним інструментарієм та клінічним протоколом.

Усі базові інструменти, передбачені УКПМД, доступні російською та українською мовами, доступними є також програми підготовки спеціалістів російською, українською та англійською мовами. Всі базові інструментарії для спеціального оцінювання можуть бути поставлені Першим українським видавництвом психологічних тестів «ОС Україна», яке уповноважене правовласниками на впровадження

відповідних інструментів в Україні. Програми централізованої закупівлі діагностичних інструментаріїв та підготовки спеціалістів держбюджетом України не передбачені. Закупівля інструментів та освітніх послуг підготовки спеціалістів по їх застосуванню має здійснюватися безпосередньо закладами охорони здоров'я в установленому законодавством порядку.

Проте, продовжуючи свою відповідь на ваше запитання, я маю окремо зазначити, що проблема забезпечення закладів охорони здоров'я відповідним клінічним інструментарієм не виглядає критично. В Україні і зараз працює низка фахівців, які пройшли навчання і мають міжнародні сертифікати щодо права працювати з зазначеними інструментами, зокрема з ADI-R, ADOS, PEP-R, а заклади охорони здоров'я, в яких вони працюють, мають відповідні інструменти. Це є позитивним наслідком участі дитячих психіатрів в міжнародних клінічних випробуваннях лікарських засобів.

Щодо первинної психіатричної допомоги, то для її надання відповідно до УКПМД закупувати дорогі методики не доведеться. Проведення скринінгу розвитку та встановлення затримок розвитку має проводитися під час планових профілактичних оглядів у 9, 18, 24 і 36 місяців і додаткового спеціального скринінгу на РАС у 24 або 30 місяців. У разі виявлення відставання у психомоторному розвитку необхідно провести консультування батьків, опікунів щодо догляду за дитиною з метою розвитку психомоторних навичок та призначити огляд дитини в динаміці з повторною оцінкою психомоторного розвитку. Додатковий спеціальний скринінг на РАС проводиться у віці 24 або 36 місяців за наявності у дитини визначених факторів ризику, будь-яких порушень розвитку чи захворювань, що мають високий рівень асоціації з РАС. Спеціальний скринінг також проводиться у старших дітей, якщо порушення соціальної реципрокності та комунікації вперше виявляються в більш пізньому віці, наприклад, у дітей з кращим інтелектуальним розвитком. Україномовна та російськомовна редакції скринінгового інструментарію доступні в Інтернеті у вільному доступі.

Відомо, що реабілітаційні програми та психокорекційні напрями роботи з пацієнтами дуже вибірково представлені в Україні. Відчувається постійний дефіцит відповідних кадрів у спеціалізованих центрах реабілітації дітей-інвалідів, що відмічають як батьки, так і лікарі. Як планується вирішувати цю проблему у рамках імплементації УКПМД?

По-моєму, не все настільки безвихідно. У корекційну роботу з дітьми з першазначними розладами розвитку залучено велику кількість спеціалістів. За кілька останніх років рівень їх підготовки помітно зріс. В Україні доступними для дітей з РАС стали стандартні для міжнародної практики діагностичні інструментарії, такі спеціальні методи поведінкової терапії, як TEACH, прикладний поведінковий аналіз, флюортайм-терапія. Така терапія коштує не дешево, але пропозиція є. На жаль, маю визнати, що внесок МОЗ, Міносвіти і Мінсоцполітики в успіхи із збільшення доступності допомоги при РАС мінімальні, але такими є українські реалії. Більшість послуг, які за змістом та якістю відповідають запропонованому клінічному протоколу, надаються за програмами, що не фінансуються в межах державного бюджету. Державні вузи не готують спеціалістів у галузі охорони психічного здоров'я дітей, здатних працювати за сучасними стандартами, дотримуватися протоколів, розроблених відповідно до міжнародних клінічних настанов та рекомендацій. Проблема недостатньої професійної підготовки для роботи в умовах сучасної доказової медицини стосується як дитячих психіатрів, так і сімейних лікарів, педіатрів, психологів, спеціальних педагогів та логопедів.

Архаїчна, закрита система нашої дитячої психіатрії, що фактично не має інститутів реабілітації та соціально-психологічної адаптації, ще й сьогодні, у XXI столітті, спирається виключно на медикаментозне лікування в відділеннях психіатричних лікарень. Застаріла програма підготовки фахівців доповнюється браком кадрів, лише за останні декілька років кількість дитячих психіатрів в Україні скоротилася з 500 до 300 осіб.

Підготував **Дмитро Молчанов**

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку)»

Наказ МОЗ № 341 від 15.06.2015 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при розладах аутистичного спектра» (публікується зі скороченнями, повну версію документа можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я за посиланням <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.)

II. Загальна частина

Термін «аутизм» є загальноживим скороченням відповідним до дефініції «загальні розлади розвитку» (МКХ-10) та «розлади аутистичного спектра» (РАС) (DSM-V) та застосовуваного в клінічній практиці терміна «першазначні розлади розвитку».

РАС (розлади аутистичного спектра) — порушення нейророзвитку, основними особливостями яких згідно з «Дослідницькими діагностичними критеріями» МКХ-10 (BOO3, 1992) є якісні порушення реципрокної соціальної взаємодії та спілкування, обмежена, повторювана, стереотипна поведінка, інтереси та заняття.

Основні прояви аутистичної поведінки зазвичай присутні в ранньому дитинстві, але не завжди помітні до виникнення обставин, в яких мають проявлятися більш складні форми соціальної поведінки, наприклад, коли дитина йде в дитячий садок або до початкової чи середньої школи. З віком, при досягненні повноліття або у періоді старіння, спостерігається вікова патоластика аутистичних форм поведінки.

III. Основна частина

3.1. Для закладів, що надають первинну медичну допомогу

1. Первинна профілактика

Обґрунтування

Первинна профілактика включає проведення скринінгу будь-яких порушень розвитку та рекомендації, скеровані на їх корекцію шляхом організації ранніх втручань. Ранні інтервенції, спрямовані на корекцію порушень розвитку, позитивно впливають на прогноз загального розвитку та рівень соціального функціонування осіб з РАС.

Термін «аутизм» є загальноживим скороченням відповідним до дефініції «загальні розлади розвитку» (МКХ-10) та «розлади аутистичного спектра» (РАС) (DSM-V) та застосовуваного в клінічній практиці терміна «першазначні розлади розвитку».

РАС (розлади аутистичного спектра) — порушення нейророзвитку, основними особливостями яких згідно з «Дослідницькими діагностичними критеріями» МКХ-10 (BOO3, 1992) є якісні порушення реципрокної соціальної взаємодії та спілкування, обмежена, повторювана, стереотипна поведінка, інтереси та заняття.

Основні прояви аутистичної поведінки зазвичай присутні в ранньому дитинстві, але не завжди помітні до виникнення обставин, в яких мають проявлятися більш складні форми соціальної поведінки, наприклад, коли дитина йде в дитячий садок або до початкової чи середньої школи. З віком, при досягненні повноліття або у періоді старіння, спостерігається вікова патоластика аутистичних форм поведінки.

Необхідні дії

1. Проведення моніторингу психомоторного розвитку дитини у віці до 3 років, яка має фактори ризику порушень психомоторного розвитку, згідно з вимогами клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років, затвердженого наказом МОЗ України № 149 від 20.03.2008.

2. Проведення психоосвітньої роботи з батьками та членами родин (Додаток 6).

3. Збір інформації про використання альтернативних/додаткових процедур (див. пункт 6 розділу IV).

4. Надання консультативної допомоги, координація медико-соціальної допомоги в рамках програм раннього втручання, поведінкових, комунікаційних та освітніх втручань з використанням ресурсів закладів дошкільної та шкільної освіти, реабілітаційних закладів, підпорядкованих Центральному органу виконавчої влади у сфері соціальної політики, закладів, створених організаціями споживачів та громадськими організаціями, за рекомендаціями фахівців ЗОЗ, що надають вторинну/третинну медичну допомогу.

5. Організація диспансеризації осіб віком старше 40 років за рекомендаціями фахівців ЗОЗ, що надають вторинну/третинну медичну допомогу.

5. Організація диспансеризації жінок віком старше 40 років, які планують вагітність.

6. Медичний супровід породіль у віці >40 років.

7. Медичний супровід дітей зі значущими факторами ризику

в сімейному анамнезі (див. пункт 1.1. розділу IV), недоношеністю та вродженими вадами розвитку.

2. Діагностика при підозрі на РАС

Обґрунтування

Доведено, що рання діагностика порушень розвитку та їх корекція із застосуванням методів відтвореного онтогенезу позитивно впливає на прогноз та перебіг РАС.

Оцінка розвитку дітей раннього віку у разі наявності в дитини визначених факторів ризику, будь-яких порушень розвитку чи захворювань, що мають високий рівень асоціації з РАС, має включати проведення спеціального скринінгу притаманих для РАС симптомів.

Такий скринінг слід також проводити у старших дітей, якщо порушення соціальної реципрокності та комунікації вперше виявляються в більш пізньому віці, наприклад, у дітей з кращим інтелектуальним станом (Додаток 5).

Необхідні дії

1. Виявлення осіб з групи ризику розвитку РАС, забезпечення моніторингу розвитку зі скеруванням за потреби у ЗОЗ, що надає вторинну медичну допомогу, для остаточної діагностики РАС (див. пункт 1.1. розділу IV).

2. Виявлення симптомів супутніх соматичних та неврологічних захворювань, асоційованих з РАС (див. пункт 1.2. розділу IV, Додаток 2).

3. Проведення спеціального скринінгу для дослідження особливостей першазначного розвитку пацієнта (Додаток 5).

4. Діагностичне оцінювання рівня соціального функціонування хворого, наявності особливих потреб у соціальній підтримці та спеціальній освіті. До кожного оцінювання потрібно включати:

4.1. Розпитування про побоювання батьків, дитини або молоді особи та осіб, які опікуються дітьми.

4.2. Розпитування про умови життя дитини/молодої особи вдома, здобуті та особливі потреби при отриманні освіти і соціальної допомоги.

4.3. Розпитування про першазначні порушення розвитку, динаміку формування повсякденних та соціальних навичок, просоціальної поведінки.

5. Комплексне медичне обстеження, спрямоване на виявлення симптомів супутніх захворювань, що включає:

- 5.1. Фізикальне обстеження.
- 5.2. Обстеження слуху.
- 5.3. Обстеження шкіри лампою Вуда на наявність ознак туберозного склерозу.
- 5.4. Генетичне тестування, яке може включати каріотип G-діапазонів, тестування ламкої X-хромосоми або хромосомної матриці (обов'язкове при синдромі Ретта, в інших випадках — за можливості).

3. Лікування

Обґрунтування

Доведено, що залучення освітніх ресурсів та втручань, акцентованих на соціалізації та нав'язуванні комунікації до процесу лікування осіб з РАС, сприяє соціальній інтеграції, поліпшенню якості життя хворих та їх сімей.

Необхідні дії

Після встановлення діагнозу РАС у ЗОЗ вторинної/третинної допомоги

1. Моніторинг виконання індивідуальних програм реабілітації, призначених спеціалістами.
2. Моніторинг фармакологічного лікування, призначеного спеціалістами, моніторинг побічних ефектів та ускладнень.
3. Симптоматична допомога згідно з відповідними медико-технологічними документами.

4. Диспансерне спостереження

Обґрунтування

Пацієнти з РАС підлягають диспансеризації у ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу. Диспансеризація спрямована на нівелювання факторів ризику несприятливого перебігу РАС, виявлення та терапію супутніх загальносоматичних захворювань.

Необхідні дії

1. Моніторинг асоційованих з РАС захворювань згідно з пунктом 1.2. розділу I.
2. Скерування до організацій підтримки сім'ї пацієнта (див. пункт 1.3. розділу IV).

3.2. Для закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу

1. Вторинна профілактика

Обґрунтування

Вторинна профілактика включає рекомендації, скеровані на створення умов для забезпечення сприятливого перебігу захворювання, зменшення його стигматизуючого впливу на пацієнта та членів його родини, а також рекомендації щодо психологічних, освітніх втручань і соціальної підтримки.

Необхідні дії

1. Надання рекомендацій з диспансерного спостереження у ЗОЗ, що надає первинну медичну допомогу.
2. Проведення психоосвітньої роботи з батьками та членами родин (Додаток 6).

2. Діагностика

РАС притаманний високий рівень коморбідності з іншими розладами психіки та поведінки (депресивними, тривожними, обсесивно-компульсивними, гіперкінетичними), які ускладнюють діагностику первазивних порушень розвитку.

Діагностика РАС у дітей і молодих людей із когнітивною недостатністю, специфічними затримками розвитку мовленнєвих функцій, шкільних навичок та рухових функцій ускладнена, тому що вони можуть діагностуватися як самостійні розлади і можуть бути ознаками, які визначають структуру аутистичного розладу.

Ознаки та симптоми мають бути розглянуті з огляду на ментальний, а не біологічний вік дитини.

Раннє розпізнавання РАС та формулювання функціонального діагнозу призведе до більш раннього доступу до відповідного принципу наукової доказовості освітнього забезпечення, цілеспрямованого лікування та підтримки дитини і членів родини.

Необхідні дії

1. Встановлення симптомів, пов'язаних з якісними порушеннями соціальної реципрокності, порушеннями комунікації, перцептивними порушеннями і стереотипними формами поведінки, співставлення встановлених симптомів із «Дослідницькими діагностичними критеріями» МКХ-10 (BOO3, 1992) та діагностичними критеріями DSM-V, формалізована діагностика РАС із використанням Напівструктурованого інтерв'ю з батьками та Напівструктурованого оцінювання аутистичних форм поведінки (див. пункт 2.1. розділу IV; Додатки 2, 3).
2. Оцінювання тяжкості РАС і динаміки клінічного перебігу в процесі терапії.
3. Оцінювання особливостей розвитку, відповідності рівня сформованості наслідування, перцепторних, пізнавальних, моторних та мовленнєвих функцій у певному віці за допомогою психодіагностичних інструментаріїв для дослідження первазивного розвитку (Додаток 5).
4. Оцінювання динаміки психомоторного розвитку та когнітивного функціонування з використанням переліку умінь, що визначають розвиток дитини кожні 6 місяців.
5. Застосування спеціально адаптованих інструментаріїв для дослідження первазивного розвитку невербального характеру в осіб, в яких українська/російська мови не є рідними (Додаток 5).
6. Оцінювання рівня соціальної адаптації (просоціальної поведінки).
7. Диференційна діагностика РАС та специфічних розладів розвитку: мовленнєвих, сенсорних порушень (насамперед глухоти), реактивних розладів прихильності, коморбідних розладів психіки та поведінки, зумовлених органічними ураженнями мозку (див. пункт 2.2. розділу IV та Додаток 3).

3. Лікування

3.1. Медико-соціальна реабілітація

Обґрунтування

Медико-соціальна реабілітація проводиться командою фахівців, до якої можуть входити лікар-психолог, практичний психолог, корекційний педагог/логопед. Координатором команди є лікар-психіатр дитячий, або лікар-психіатр (у разі надання допомоги повнолітнім пацієнтам), які на підставі результатів обстеження пацієнта визначають зміст та обсяги корекційних втручань, межі компетенції інших членів команди. Всі члени команди повинні мати спеціальну підготовку з питань надання медико-соціальної допомоги пацієнтам із РАС.

Необхідні дії

Скерування на спеціальні програми медико-соціальної реабілітації (див. пункт 2.3.1. розділу IV).

3.2. Медикаментозне лікування

Обґрунтування

Медикаментозне лікування призначається пацієнтам з РАС для підвищення ефективності застосування базових освітніх та поведінкових втручань, усунення агресивної (автоагресивної), компульсивної, повторюваної і стереотипної поведінки, лікування коморбідних розладів (тривожного, депресивного, з дефіцитом уваги та гіперактивністю), диссомнічних порушень.

Медикаментозне лікування рекомендоване дітям з РАС, за наявності конкретного симптому або супутніх захворювань.

Поєднання медикаментозного лікування з коригуванням розладів поведінки батьками/опікунами більш ефективно, ніж лише медикаментозне лікування, і має більшу ефективність для впливу на рівень адаптивного функціонування.

Необхідні дії

1. Рисперидон і арипіпразол рекомендовані для лікування дратівливості, агресивної та руйнівної поведінки.
2. Для лікування порушень активності та уваги у дітей з 5-річного віку рекомендовані метилфенідат (зокрема з уповільненим вивільненням речовини) та атомоксетин.
3. Для лікування стереотипної та повторюваної поведінки у підлітків віком >14 років і дорослих рекомендовані селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.
4. При депресивних та тривожних розладах у дітей з 5 років рекомендовані сертралін і флуоксетин, з 14 років — циталопрам та есциталопрам.
5. При коморбідних епілепсіях рекомендовано призначення вальпроєвої кислоти, леветирacetаму, ламотриджину і топірамату.
- 5.1. Вальпроєва кислота рекомендована в якості препарату першої лінії вибору за наявності коморбідних поведінкових розладів, не асоційованих з дефіцитом уваги та гіперактивністю, а також при коморбідних біполярних депресіях, маніакальних і змішаних станах (має застосовуватися з обережністю при підозрі на мітохондріальні захворювання).
- 5.2. Топірамат рекомендований для моно- та політерапії з вальпроєвою кислотою у дітей з епілептичними енцефалопатіями (синдромами Веста, Леннокса-Гасто), резистентних епілепсіях.
- 5.3. Ламотриджин та леветирacetам рекомендовані за наявності у пацієнтів з коморбідними епілепсіями тяжких порушень активності й уваги.
- 5.4. Ламотриджин рекомендований при лікуванні коморбідної рекурентної депресії.

3.3. Дієтичне лікування

Обґрунтування

Передумовою введення дієтичного лікування є відсутність у дитини ригідних харчових уподобань.

Необхідні дії

Призначення дієтичного лікування (див. пункти 2.3.3. та 3.2. розділу IV)

4. Госпіталізація

Обґрунтування

Спеціалізована допомога пацієнтам з РАС надається переважно в амбулаторних умовах, за винятком випадків, передбачених Порядком надання психіатричної допомоги дітям, який затверджено наказом МОЗ України № 400 від 18.05.2013.

Необхідні дії

Госпіталізація пацієнтів з РАС для надання стаціонарної допомоги у ЗОЗ, що надають вторинну/третинну медичну допомогу, згідно з відповідними медико-технологічними документами.

IV. Опис етапів медичної допомоги

1. Первинна медична допомога (ПМД)

ПМД пацієнтам з РАС надається лікарями загальної практики-сімейними лікарями, лікарями-педіатрами, які мають спеціальну підготовку та підтвердили свою кваліфікацію в установленому законодавством порядку, медичними сестрами.

Первинна медична допомога пацієнтам з РАС надається у ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу (медичних пунктах, сільських лікарських амбулаторіях, амбулаторіях загальної практики-сімейної медицини, центрах первинної медико-санітарної допомоги).

А. Забезпечується проведення скринінгу розвитку та встановлення затримок розвитку під час планових профілактичних оглядів у 9, 18, 24 і 36 місяців і додаткового спеціального скринінгу на РАС у 24 або 30 місяців.

Допустимий термін вперше виявленого відставання у психомоторному розвитку:

- 1) на 1 місяць у віці до 12 місяців;
- 2) на 3 місяці у віці до 24 місяців;
- 3) на 6 місяців у віці до 36 місяців.

У разі виявлення відставання у психомоторному розвитку необхідно провести консультування батьків/опікунів щодо догляду за дитиною з метою розвитку психомоторних навичок та

призначити огляд дитини в динаміці з повторною оцінкою психомоторного розвитку. Термін повторного огляду визначає лікар. За відсутності позитивної динаміки при повторній оцінці психомоторного розвитку призначається консультація лікаря-невролога дитячого.

Б. Застосування спеціальних скринінгових інструментаріїв. Інструменти скринінгу заповнюються лікарями та медичними сестрами закладів первинної медичної допомоги згідно з графіком профілактичних оглядів дитини. Додатковий спеціальний скринінг на РАС проводиться у дітей в 24 або 36 місяців за наявності у дитини визначених факторів ризику, будь-яких порушень розвитку чи захворювань, що мають високий рівень асоціації з РАС. Спеціальний скринінг також проводиться у старших дітей, якщо порушення соціальної реципрокності та комунікації вперше виявляються в більш пізньому віці, наприклад, у дітей з кращим інтелектуальним станом.

В. Моніторинг допомоги в рамках програм раннього втручання з використанням методології відтвореного онтогенезу інших медико-соціальних та поведінкових втручань. Лікар загальної практики-сімейний лікар має проінформувати родину щодо доцільних, заснованих на доказах структурованих освітніх та поведінкових втручань у пацієнтів з РАС, які зазначені в адаптованих клінічних настановах «Аутизм у дітей» та «Аутизм у дорослих». При цьому слід спиратися на наявні ресурси закладів дошкільної та шкільної освіти, реабілітаційних закладів, підпорядкованих Центральному органу виконавчої влади в сфері соціальної політики, створених організаціями споживачів і громадськими організаціями (Додаток 4).

1.1. Первинна профілактика та рання діагностика

Первинна профілактика та рання діагностика мають бути скеровані на дітей з найбільш значущими факторами ризику розвитку РАС:

- а) наявність сибсів з РАС;
- б) наявність сибсів з іншими формами порушень психічного та моторного розвитку;
- в) наявність шизофренії (інших психічних розладів) у сімейному анамнезі;
- г) наявність афективного розладу в сімейному анамнезі;
- г) наявність інших психічних або поведінкових розладів у сімейному анамнезі;
- д) вік матері >40 років;
- е) вік батька >40 років;
- є) вага при народженні <2500 г;
- ж) недоношеність (вік гестації до 35 тижнів);
- з) реанімаційні дії у період новонародженості;
- и) наявність вроджених вад розвитку;
- і) чоловіча стать;
- ї) загроза абортів у термін менше ніж 20 тижнів;
- й) проживання у великих містах;
- к) проживання в передмісті великих міст.

Дітям з РАС проводиться комплексне медичне обстеження, спрямоване на виявлення симптомів супутніх захворювань, які можуть мати причинно-наслідковий зв'язок з порушеннями загального розвитку.

1.2. Виявлення шкірних стигм та аномалій розвитку при асоційованих з РАС захворюваннях

Особливу увагу необхідно приділяти виявленню шкірних стигм нейрофіброматозу, туберозного склерозу, стигм дизембріогенезу та аномалій розвитку, в тому числі мікро- і макроцефалії.

При туберозному склерозі та гіпомеланозі (розладах, які трапляються в 6-10% усіх випадків первазивних порушень розвитку) невеликі або великі ділянки шкіри мають депігментацію — білі плями, позбавлені пігменту. При туберозному склерозі існують додаткові порушення шкіри, деякі з них розвиваються тільки в шкільному віці. Вузлові висипання, наприклад, від коричнево-червоних до пурпурних з твердими папулами, поширюються в області носа і щік та можуть, принаймні на ранніх стадіях, бути сприйняті за звичайну вугрову висипку. Зазвичай РАС при туберозному склерозі має більш тяжкі клінічні прояви: пацієнти характеризуються тяжкою замкнутістю, своєрідним «пронизливим» поглядом і сильною дратівливістю. Напади гніву та вибухи гіперактивності часто супроводжуються нанесенням самоушкоджень. Частота епілептичних нападів при цьому синдромі є винятково високою. Розумова відсталість — часто тяжка або глибока.

При нейрофіброматозі на шкірі можуть з'являтися пухирці (пухлини) темного кольору, велика кількість безбарвних і кавових плям (так званих кавово-молочних плям), зміни в кістках щелепи тощо.

Більшість шкірних змін не потребують терапевтичного втручання.

Деякі випадки РАС, асоційовані з синдромом Ретта і генним поліморфізмом за 15-ю хромосою, зазвичай супроводжуються порушеннями постави: сколіозом або кіфозом. Починаючи з підліткового віку порушення постави можуть ставати настільки тяжкими, що потребують ортопедичного лікування та можуть призвести до інвалідизації.

У пацієнтів з синдромом Мьобіуса середнього і легкого ступеня часто спостерігаються анатомічні аномалії верхніх та нижніх кінцівок. Ця патологія може призвести до значних порушень дрібної моторики та координації рухів. Причиною затримки формування моторних навичок при РАС можуть бути також диспраксічні порушення.

У пацієнтів з РАС, асоційованими із синдромом «ламкої Х-хромосоми», часто спостерігається м'язова гіпотонія і висока розтяжність м'язово-зв'язкового апарату, що веде до надмірної гнучкості суглобів. Можуть спостерігатися порушення формування вторинних статевих ознак. Підлітки і дорослі чоловіки із синдромом «ламкої Х-хромосоми» зазвичай мають зовнішні геніталії (особливо тестикули) значно більше фізіологічної норми. Пацієнти з іншими хромосомними порушеннями (XXY-синдромом, синдромом Прадера-Віллі), навпаки, можуть мати

Продовження на стор. 28.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку)»

Наказ МОЗ № 341 від 15.06.2015 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при розладах аутистичного спектра» (публікується зі скороченнями, повну версію документа можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я за посиланням <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.)

Продовження. Початок на стор. 25.

зовнішні геніталії дуже маленьких розмірів. В обох варіантах порушень це може супроводжуватися стигматизуючим косметичним дефектом та бути причиною травматичних переживань.

Усі діти з РАС повинні мати медичну оцінку, яка зазвичай включає фізикальне обстеження, аудіометрію, обстеження лампою Вуда на наявність ознак туберозного склерозу, а також, за можливості, генетичне тестування, яке може включати каріотип G-діапазонів і тестування ламкої X-хромосоми або хромосомної матриці.

Під час загальномедичного обстеження пацієнтів з РАС також необхідно шукати ознаки травм, пов'язаних із самоушкодженнями і руйнівною поведінкою. Діти з РАС можуть ставати об'єктами знущання та насильства з боку однолітків і людей, що займаються їх опікою.

2. Вторинна (спеціалізована психіатрична) та третинна (високоспеціалізована) медична допомога пацієнтам з РАС

Остаточна діагностика та лікування РАС в осіб віком до 18 років включно здійснюються лікарем-психіатром дитячим, а в осіб віком з 19 років — лікарем-психіатром у ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) психіатричну допомогу.

Спеціалізована психіатрична допомога дітям надається окремо від психіатричної допомоги дорослим переважно в амбулаторних умовах — консультативно-діагностичних підрозділах лікарень, міських дитячих лікарнях, лікарнях відновного лікування, спеціалізованих дитячих медичних центрах, зокрема центрах медичної реабілітації.

Госпіталізація дітей з РАС для надання психіатричної допомоги здійснюється переважно за місцем постійного проживання (перебування) дитини із забезпеченням умов, що виключають тривале позбавлення дитини зв'язків із батьками, іншими законними представниками. Наприклад, застосовують напівстаціонарне лікування, госпіталізацію дитини з одним із батьків виключно у випадках, коли лікування таких дітей неефективне в амбулаторних умовах, вимагає цілодобового спостереження, може супроводжуватися непередбачуваним значним погіршенням стану психічного здоров'я, побічними ефектами та ускладненнями, у разі якщо дитина вчиняє чи виявляє реальні наміри вчинити дії, що являють собою безпосередню небезпеку для неї чи оточуючих.

Стаціонарна спеціалізована психіатрична допомога надається у багатопрофільних лікарнях, лікарнях відновного (реабілітаційного), планового лікування, спеціалізованих медичних центрах.

Вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу також можуть надавати лікарі-психіатри дитячі; лікарі-психіатри, що провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці.

2.1. Діагностична програма спеціалізованої психіатричної допомоги пацієнтам з РАС

Діагностика РАС ґрунтується на даних анамнезу, клінічному обстеженні пацієнта, стандартній психіатричній оцінці, а також співбесіді з обстежуваним та особами, що здійснюють догляд (див. Додаток 1).

Клінічне оцінювання пацієнта має бути спрямоване на виявлення порушень соціальної взаємодії, комунікації, обмеженої повторюваної поведінки та стереотипних рухів. Вік пацієнта і рівень розвитку мають враховуватися при виборі інструментаріїв для дослідження первазивних порушень розвитку пацієнта. Використання спеціальних стандартизованих оціночних процедур (діагностичних інструментаріїв) доповнює, але не замінює клінічне судження.

Лікарі-психіатри дитячі повинні бути чутливими до етнічних, культурних або соціально-економічних факторів, які можуть вплинути на оцінку. Вони також координують відповідну мультидисциплінарну оцінку дітей з РАС.

2.2. Диференційна діагностика

РАС значною мірою пов'язаний зі специфічними затримками розвитку рецептивних, експресивних, артикуляційних мовленнєвих і шкільних навичок, рухових функцій, когнітивного недостатності та низкою коморбідних порушень психіки: депресивними, тривожними, гіперкінетичними, обсесивно-компульсивним, тикозними, пов'язаними з органічними ураженнями мозку розладами, синдромом де ля Туретта, агресією та самоушкоджуючою поведінкою, які мають оцінюватися під час діагностичної процедури (Додаток 3).

Зазначені психічні розлади вимагають диференційної діагностики з РАС, можуть включатися в діагностичну категорію РАС як окремі клінічні прояви та можуть кваліфікуватися як коморбідні розлади при подвійній діагностиці.

Обсесивно-компульсивний розлад маніфестує в більш пізньому віці, ніж РАС, переважно не асоціюється з соціальними і комунікативними порушеннями і характеризується повторюваними моделями поведінки, які є егостонічними. За наявності ознак РАС та обсесивно-компульсивної симптоматики можлива подвійна діагностика.

Дефіцит уваги часто зустрічається при РАС, зумовлюючи пізнавальні, мовні та соціальні проблеми. Діти з РАС з підвищеними показниками гіперактивності показали 49% позитивну терапевтичну відповідь на лікування метилфенідатом у великому

рандомізованому контрольованому дослідженні. Попри те, що порушення активності та уваги часто зустрічаються при РАС, у деяких випадках РАС і гіперкінетичні розлади можуть діагностуватися як коморбідні.

При диференційній діагностиці дитячої шизофренії та РАС потрібно враховувати, що для РАС не притаманні маячення та галюцинації. У дітей віком до 12 років шизофренія діагностується вкрай рідко.

РАС необхідно диференціювати зі специфічними розладами розвитку (мовленнєвими, руховими, шкільних навичок). Порушення розвитку мовленнєвих навичок мають вплив на соціалізацію і можуть бути помилково прийняті за РАС. Проте, рецептивні, експресивні розлади мовлення, мовленнєвої артикуляції та шкільних навичок можуть діагностуватися як клінічні симптоми РАС.

При РАС важливо визначити рівень когнітивного функціонування та когнітивної недостатності. У дітей з РАС вербальні навички здебільшого були гірші, ніж невербальні. У дітей з синдромом Аспергера спостерігається зворотна картина. Діагностика розумової відсталості не є підставою для діагностики РАС. Додаткова інформація щодо диференційного діагнозу міститься у Додатку 3.

2.3. Лікувальна програма дітей з РАС

Цілісний терапевтичний процес дітей з розладами загального розвитку (РЗР) включає заходи медико-соціальної реабілітації та медикаментозну терапію.

2.3.1. Медико-соціальна реабілітація

Медико-соціальна реабілітація дітей з РЗР проводиться на засадах оператного зумовлення:

- а) позитивного соціального підкріплення шляхом надання координуючої уваги;
- б) заохочення, коригуючого навчання та виховання;
- в) допінг-поведінки в процесі спільної діяльності;
- г) усунення негативного підкріплення шляхом ігнорування небажаних форм поведінки та реагування.

2.3.2. Медикаментозне лікування

Медикаментозне лікування в осіб з РАС може бути рекомендоване для підвищення ефективності застосування базових освітніх та поведінкових втручань, усунення агресивної (аутоагресивної), компульсивної, повторюваної та стереотипної поведінки, лікування коморбідних розладів (тривожного, депресивного, з дефіцитом уваги та гіперактивністю) і диссомнічних порушень.

При лікуванні РАС з агресивною, аутоагресивною поведінкою і руховою розгальмованістю потрібно розглянути призначення антипсихотичних препаратів. У дитячому віці рекомендовані атипичні антипсихотики. У дітей з 6-річного віку рекомендовані рisperидон та арипіпразол, з 12-річного віку — рisperидон, арипіпразол, оланзапін, кветіапін і zipразидон. Рisperидон і арипіпразол рекомендовані для лікування дратівливості, агресивної та руйнівної поведінки. Застосування рisperидону та арипіпразолу разом з психосоціальними втручаннями підвищує їх ефективність.

При лікуванні коморбідних епілепсій протиепілептичні препарати мають призначатися відповідно до УКПМД «Епілепсія у дітей» та УКПМД «Епілепсія у дорослих».

Наявність субклінічних судом (специфічних епілептичних змін на електроенцефалограмі) не має розглядатися як підстава для протиепілептичного лікування.

При тяжких порушеннях активності та уваги та тяжких порушеннях загального розвитку слід уникати призначення протиепілептичних препаратів з седативною дією і негативним впливом на когнітивне функціонування.

Для лікування гіперкінетичної симптоматики рекомендовані атомoksetин та метилфенідат, зокрема пролонгованої дії.

Застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну рекомендоване у підлітків старше 14 років та дорослих із стереотипною та повторюваною поведінкою.

При депресивних та тривожних розладах у дітей віком від 5 років рекомендовані сертралін та флуоксетин, з 14 років — циталопрам та есциталопрам.

Поєднання ліків з коригуванням розладів поведінки батьками/опікунами більш ефективно, ніж лише фармакотерапія для зменшення тяжких розладів поведінки, і трохи більш ефективно для впливу на рівень адаптивного функціонування.

Медикаментозне лікування має призначатися виключно лікарем-психіатром, дітям — психіатром дитячим. Відповідь на лікування та зміни якості життя повинні ретельно моніторуватися.

Пацієнти з РАС можуть не розмовляти, тому відповідь на лікування часто оцінюється особами, які здійснюють догляд.

При призначенні лікарських засобів слід враховувати здатність дитини ковтати капсули чи пігулки. Багато дітей мають проблеми з ковтанням. У таких випадках необхідно застосовувати спеціальні форми випуску лікарських засобів — розчини для пиття, сиропи, швидкокорозинні пігулки, мікрогранули.

Лікарі повинні ретельно відстежувати зміни стану пацієнта в процесі фармакологічного лікування, а також консультувати родину з приводу можливих побічних ефектів та ускладнень під час прийому препаратів.

Питання про безпечність медикаментозного лікування має бути розглянуте через 3–4 тижні прийому лікарського засобу, питання про наявність клінічно значущої відповіді — через 6 тижнів лікування. За результатами оцінювань може бути прийняте рішення про недоцільність подальшої фармакотерапії.

2.3.3. Дієтичне лікування

Види дієтичного харчування, які призначаються при РАС:

1. Безглютенна та безказеїнова дієта при РЗР.
 2. Спеціальні дієти при генетично зумовлених порушеннях обміну білків, таких як гомоцистеїнурія та фенілкетонурія.
 3. Кетогенна дієта при коморбідних епілепсіях та за відсутності ригідних харчових уподобань.
- Ефективність цих дієт та їх вплив на первазивний розвиток не доведені.

3. Особливості втручання з приводу РАС у дорослих осіб

Усі співробітники, які працюють з дорослими з РАС, повинні:

- а) працювати в партнерстві з дорослими з РАС та (за необхідності) з їх сім'ями, партнерами або особами, які здійснюють догляд;
- б) пропонувати підтримку і допомогу з повагою;
- в) намагатися побудувати довірче, сприятливе, співчутливе та неупереджене ставлення як невід'ємну частину медичної допомоги.

3.1. Виявлення та оцінка

Слід розглянути можливість діагностики РАС, якщо людина має одне або більше з наступного:

- а) постійні труднощі в соціальній взаємодії;
- б) постійні труднощі в соціальній комунікації;
- в) стереотипну (жорстку і повторювану) поведінку;
- г) опір змінам або обмеженню інтересів;
- д) проблеми при отриманні або збереженні роботи або навчання;
- е) труднощі в започаткуванні або підтримці соціальних відносин;

е) проблеми шкільної адаптації, нездатність до навчання, які не можуть бути пояснені рівнем розумової відсталості;

ж) історія розвитку з порушеннями мовленнєвого розвитку, нездатністю до навчання, порушеннями уваги, гіперактивністю.

3.2. Біомедичні (фармакологічні, фізичні та дієтичні) втручання і основні симптоми РАС

3.2.1. Не слід застосовувати для лікування РАС та їх основних симптомів у дорослих: хелатції, протисудомні препарати, лікарські засоби, призначені для поліпшення когнітивних функцій, окситоцину, секретину, тестостерону.

3.2.2. Не слід використовувати наступні втручання для лікування основних симптомів у дорослих з РАС:

- а) дієти з виключенням (наприклад, дієти з виключенням глютену або казеїну і насичені жирами);
- б) вітаміни, мінерали та біологічно активні добавки (наприклад, тіамін або добавки заліза).

3.2.3. Не слід застосовувати гіпербаричну кисневу терапію для лікування основних симптомів РАС у дорослих.

3.2.4. Не слід застосовувати антипсихотичні препарати та антидепресанти для рутинного лікування основних симптомів РАС у дорослих.

3.2.5. Не слід застосовувати регулювання тестостерону для лікування основних симптомів РАС у дорослих.

4. Інформування про РАС батьків/опікунів та, в окремих випадках, дитини або молоді особи

- 4.1. Прості визначення усіх відповідних термінів.
- 4.2. Рекомендації щодо джерел інформації стосовно РАС.
- 4.3. Інформація про процедуру діагностики.
- 4.4. Ролі та обов'язки численних фахівців, які беруть участь в процесі.
- 4.5. Пояснення клінічних процесів, особливо при оцінці стану пацієнта.
- 4.6. Інформація про дітей з РАС.
- 4.7. Взаємодія щодо навчання/освітнього процесу для дітей зі спеціальними потребами.
- 4.8. Індивідуальні рекомендації щодо дитини.
- 4.9. Реалістичні очікування щодо проблем, які трапляються у багатьох дітей з РАС, а також потенціалу розвитку і змін.
- 4.10. Рекомендації щодо існуючих варіантів лікування, інформація про доступну підтримку.
- 4.11. Пільги та допомога, наприклад допомога у зв'язку з непрацездатністю.
- 4.12. Інформація про тимчасовий догляд.
- 4.13. Інформація про існуючі організації з підтримки.
- 4.14. Організації та групи підтримки різних форм власності.

5. Лікарі-психіатри/лікарі-психіатри дитячі повинні надавати додаткову інформацію щодо використання альтернативних/додаткових процедур і бути готовими до обговорення їх ризику й потенційної шкоди

Більшість альтернативних методів лікування не спираються на принципи наукової доказовості або мають докази неефективності, отримані при проведенні контрольованих досліджень (дельфінотерапія, інші різновиди анімалотерапії), але характеризуються невеликим ризиком побічних ефектів та ускладнень.

Інші види альтернативного лікування (хелатції, застосування нейрометаболічних та судинних лікарських засобів, препаратів, вироблених із тканин та мозку тварин) мають значний потенційний ризик для дитини, навіть загрозу життю. Важливо, щоб сім'ї були поінформовані щодо сумнівної ефективності та ймовірних ризиків альтернативних методів лікування.

Додаток 1

Таблиця 1. Ознаки та симптоми, властиві для РАС у дітей дошкільного віку (або відповідного ментального віку)

Соціальна взаємодія і поведінка під час комунікації

1. *Мовленнєві навички*

1.1. Затримка розвитку мовленнєвих навичок (бурмотіння або, наприклад, менш ніж 10 слів у віці 2-х років).

1.2. Регрес мовленнєвих навичок або втрата здатності використовувати слова для спілкування.

1.3. Мова (якщо наявна) може включати в себе наступні порушення:

- а) наявність не притаманних для локальної мови звуків, наголосу, наприклад, надмірна дзвінкість;
- б) дивна модуляція або її відсутність;
- в) часте повторення набору слів і фраз (ехолалія);
- г) звертання до себе, як до третьої особи, за ім'ям чи «він/вона» віком старше 3 років.

1.4. Зменшення і/або нечасте використання мови для спілкування, наприклад, використання окремих слів замість проговорування цілого речення.

2. *Порушення застосування мови для спілкування*

2.1. Відсутність або затримка відповіді при зверненні за відсутності порушень слуху.

2.2. Більш рідке використання або відсутність соціальної посмішки.

2.3. Невиражена або відсутня реакція на міміку і почуття інших людей.

2.4. Незвично негативна відповідь на звернення інших (поведінка уникнення прохань).

2.5. Відмова від обіймів батьків чи опікунів, хоча дитина може сама ініціювати обійми.

3. *Взаємодія з іншими*

3.1. Зниження або відсутність відчуття особистого простору або надзвичайна нетерпимість до людей, які входять в її особистий простір.

3.2. Зниження або відсутність соціального інтересу до інших, у тому числі до однолітків — можливе уникання спілкування. У разі наявності зацікавленості — неспроможність підтримувати комунікацію. Може проявляти агресію, поводитися неадекватно контексту ситуації, нездатність підтримувати спільну гру.

3.3. Нездатність або низька здатність до наслідування дій інших людей.

3.4. Нездатність або низька здатність до ініціювання та підтримання соціальних ігор з іншими, гра наодинці.

3.5. Зниження або відсутність задоволення у ситуаціях, які подобаються більшості дітей, таких як, наприклад, дні народження.

3.6. Нездатність або низька здатність обмінюватися емоціями.

4. *Зоровий контакт, вказівки та інші жести*

4.1. Нездатність або низька здатність використання жестів і міміки під час спілкування.

4.2. Менш часті і слабо виразні жести, міміка й зоровий контакт (не встановлює зоровий контакт під час спілкування або зоровий контакт не стійкий), які використовуються під час комунікації.

4.3. Недостатність або відсутність зорового контакту за відсутності порушень зору.

4.4. Зниження або відсутність концентрації уваги, що проявляється у відсутності:

- а) вчасності переведення погляду, відстежування переміщень зором;
- б) спостереження за чимось/кимось (коли людина щось показує — може дивитися на руку);
- в) використання вказування на щось або демонстрації об'єктів, щоб поділитися з іншими.

5. *Ідеї та уява*

5.1. Відсутність або низький розвиток уявної гри.

Дивні або обмежені інтереси та/або повторювана руйнівна поведінка:

- 1. Повторювані «стереотипні рухи», дитина може плескати в долоні, покачуватися під час стояння, крутитися, постукувати пальцями.
- 2. Повторювані або стереотипні ігри, наприклад відкривання і закривання дверей.
- 3. Надмірне фокусування або незвичайні надвартісні інтереси.
- 4. Надмірна наполегливість щодо дотримання звичного порядку, послідовності дій (феномен тотожності).
- 5. Занадто різка реакція на зміни або нові ситуації, наполягання на тому, щоб речі залишалися «без змін».
- 6. Надмірна або заслабка реакція на сенсорні стимули, наприклад дотики, звуки, запахи.
- 7. Занадто різка реакція на смак, запах, форму, зовнішній вигляд продуктів харчування або дивні примхи в їжі.

Таблиця 2. Ознаки та симптоми, властиві для РАС у дітей молодшого шкільного віку (5-11 років) або відповідного ментального віку

Соціальна взаємодія і поведінка під час комунікації

1. *Мовленнєва комунікація*

1.1. В усному мовленні можуть бути наступні порушення:

- а) дуже обмежене застосування;
- б) відсутність модуляції;
- в) повтори слів та фраз, часте використання стереотипної (завченої) фрази, надмірна інформація зі сфери власних інтересів переважає над змістом;
- г) звернене до інших мовлення не виконує комунікативної функції;
- г) відповіді іншим можуть здаватися грубими або невідповідними.

2. *Відповіді іншим*

2.1. Недостатня чи не відповідна контексту реакція на міміку чи почуття інших людей.

2.2. Відсутність або затримка відповіді на звернення за відсутності патології слуху.

2.3. Труднощі в розумінні намірів інших, може сприймати все буквально і неправильно розуміти сарказм або метафори.

2.4. Незвично негативна відповідь на звернення інших (поведінка уникнення прохань).

3. *Взаємодія з іншими*

3.1. Зниження або відсутність відчуття особистого простору або надзвичайна нетерпимість до людей, які входять в її особистий простір.

3.2. Зниження або відсутність суспільної зацікавленості до інших, у тому числі до однолітків — можливе уникання спілкування; у разі наявності зацікавленості — нездатність підтримати комунікацію, може проявляти агресію, поводитися неадекватно контексту ситуації.

3.3. Невміння вітатися та вибачатися.

3.4. Нерозуміння чи недостатнє розуміння соціального контексту, нездатність чи недостатня здатність до соціально-очікуваної поведінки.

3.5. Нездатність або низька здатність до ініціювання та підтримання соціальних ігор з іншими, дитина грається наодинці.

3.6. Відсутність можливості адаптації до стилю спілкування в соціальних ситуаціях, наприклад, дитина може бути занадто формальною або фамільярною.

3.7. Нездатність або недостатня здатність отримувати задоволення у ситуаціях, які подобаються більшості дітей.

4. *Зоровий контакт, вказівки та інші жести*

4.1. Більш рідкі і слабо інтегровані жести, міміка, орієнтація тіла, зоровий контакт (дивитися в очі під час розмови) і мовлення, використовувати під час комунікації.

4.2. Недостатність або відсутність зорового контакту за відсутності патології зору.

4.3. Зменшення або відсутність стійкої уваги, що проявляється у відсутності:

- а) вчасності переведення погляду; відстежування переміщень зором;
- б) спостереження за чимось/кимось (коли людина щось показує — може дивитися на руку);
- в) використання вказування на щось або демонстрації об'єктів, щоб поділитися з іншими.

5. *Ідеї та уява*

5.1. Зменшення або відсутність гнучкої творчої гри й творчості, хоча можуть бути перебрані сцени, побачені в засобах масової інформації (наприклад, по телебаченню).

5.2. Дитина робить коментарі, не усвідомлюючи соціальних тонкощів або ієрархії.

Незвичні або обмежені інтереси та/або повторювана руйнівна поведінка

- 1. Повторювані «стереотипні рухи», дитина може плескати в долоні, покачуватися під час стояння, крутитися, постукувати пальцями.
- 2. Повторювані ігри, орієнтовані радше на об'єкти, ніж на людей.
- 3. Надмірне фокусування або незвичайні надвартісні інтереси.
- 4. Несприйняття недотримання правил гри іншими дітьми.
- 5. Надмірна наполегливість щодо дотримання власних планів.
- 6. Занадто різка реакція, невідповідна до обставин.
- 7. Надання переваги лише знайомим процедурам, усе має бути «тільки так».
- 8. Неприязнь до змін, яка часто призводить до тривожності або інших форм фрустрації, у тому числі агресії.
- 9. Надмірна або зменшена реакція на сенсорні стимули, наприклад дотики, звуки, запахи.
- 10. Занадто різка реакція на смак, запах, форму або зовнішній вигляд продуктів харчування або дивні примхи в їжі.

Інші фактори, які можуть підтримувати занепокоєність щодо аутизму

- 1. Незвичайний набір навичок або їх дефіцит (наприклад, соціальні навички або моторика, координація слабо розвинені, в той час як у конкретних галузях знань — читання або словниковий запас — навички випереджають ментальний вік).
- 2. Соціальний та емоційний розвиток слабший, ніж інші області розвитку, надмірна довірливість (наївність), відсутність здорового глузду, менша незалежність, ніж в однолітків.

Таблиця 3. Ознаки та симптоми, властиві для РАС у учнів середньої школи (від 11 років) або відповідного ментального віку

Соціальна взаємодія і поведінка під час комунікації

1. *Мовленнєва комунікація*

1.1. В усному мовленні можуть бути наступні порушення:

- а) дуже обмежене застосування;
- б) відсутність модуляції;
- в) повтори слів та фраз, часте використання стереотипної (завченої) фрази, надмірна інформація зі сфери власних інтересів переважає над змістом;
- г) звернене до інших мовлення не виконує комунікативної функції;
- г) відповіді іншим можуть здаватися грубими або невідповідними.

2. *Взаємодія з іншими*

2.1. Зниження або відсутність відчуття особистого простору або надзвичайна нетерпимість до людей, які знаходяться в її особистому просторі.

2.2. Обмежене соціальне спілкування: мала кількість близьких друзів або взаємовідносин.

2.3. Зниження або відсутність розуміння дружби, часто безуспішне бажання мати друзів (може бути простіше спілкуватися з більш дорослими або молодшими).

2.4. Соціальна ізоляція і явна схильність до усамітнення.

2.5. Невміння вітатися та вибачатися.

2.6. Нерозуміння чи недостатнє розуміння соціального контексту, нездатність чи недостатня здатність до соціально-очікуваної поведінки.

2.7. Проблеми з участю в іграх, труднощі з дотриманням черги і розумінням «зміни правил».

2.8. Може бути нерозуміння або відсутність зацікавленості тим, чим цікавляться однолітки.

2.9. Відсутність можливості адаптації до стилю спілкування в соціальних ситуаціях, наприклад, дитина може бути занадто формальною або фамільярною.

2.10. Труднощі в розумінні намірів інших, може сприймати все буквально і неправильно розуміти сарказм або метафори.

2.11. Робить коментарі, не усвідомлюючи соціальних тонкощів або ієрархії.

2.12. Незвично негативна відповідь на звертання інших (поведінка уникнення прохань).

3. *Зоровий контакт, вказівки та інші жести*

3.1. Більш рідкі і слабо інтегровані жести, міміка, орієнтація тіла, зоровий контакт (дивитися в очі під час розмови) і мовлення, використовувати під час комунікації.

4. *Ідеї та уява*

4.1. Зменшення або відсутність гнучкої творчої гри й творчості, хоча можуть бути перебрані сцени, побачені в засобах масової інформації (наприклад, по телебаченню).

Незвичні або обмежені інтереси та/або повторювана руйнівна поведінка

- 1. Повторювані «стереотипні рухи», дитина може плескати в долоні, покачуватися під час стояння, крутитися, постукувати пальцями.
- 2. Віддає перевагу дуже специфічним інтересам чи хобі.
- 3. Суворе дотримання правил або поглядів, що призводить до сварок.
- 4. Часто повторювана поведінка або ритуали, які негативно впливають на повсякденну діяльність молодшої людини.
- 5. Надмірно емоційні переживання через те, що здається тривіальним для інших, наприклад, зміни в повсякденному житті.
- 6. Неприязнь до змін, яка часто призводить до тривожності або інших форм стресу, включаючи агресію.
- 7. Надмірна або заслабка реакція на сенсорні стимули, наприклад дотики, звуки, запахи.
- 8. Занадто різка реакція на смак, запах, форму або зовнішній вигляд продуктів харчування або дивні примхи в їжі.

Інші фактори, які можуть підтримувати занепокоєність щодо аутизму

- 1. Незвичайний набір навичок або їх дефіцит (наприклад, соціальні навички або моторика, координація слабо розвинені, в той час як у конкретних галузях знань — читання або словниковий запас — навички випереджають хронологічний або психічний вік).
- 2. Соціальний та емоційний розвиток слабший, ніж інші області розвитку, надмірна довірливість (наївність), відсутність здорового глузду, менша незалежність, ніж в однолітків.

Інформаційні ресурси для підтримки осіб з аутизмом

Реєстр медико-технологічних документів
www.dec.gov.ua/mtd/reestr — містить затверджені МОЗ України медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги при аутизмі тощо.

Фонд допомоги дітям з синдромом аутизму «Дитина з майбутнім»
www.cwf.com.ua — міжнародна громадська організація «Фонд допомоги дітям з синдромом аутизму «Дитина з майбутнім»» спрямована на створення та впровадження в Україні комплексної допомоги людям з аутизмом, підвищення обізнаності громадськості про проблему аутизму та налагодження діалогу між всіма учасниками, які задіяні у процесі надання допомоги людям з аутизмом в Україні.

Громадська організація системної допомоги дітям з аутизмом «Маленький Принц»
www.autism.kiev.ua — спрямована на роботу з дітьми, підтримку сімей, де виховуються діти з аутизмом, та створення інформаційного простору з аутистичної проблематики в Україні.

Благодійний фонд взаємодопомоги та захисту дітей з аутизмом «Контакт»
www.autism-contact.org.ua — Центр діагностики, терапії та реабілітації осіб з аутизмом благодійного фонду «Контакт» здійснює діагностику дітей із РАС. Проводяться групові та індивідуальні терапевтичні заняття, навчання батьків, волонтерів та фахівців.

Благодійна організація «Школа-сходинки»
www.shodinki.yandex.ru — благодійна організація допомоги дітям та батькам

дітей з РАС, яка спрямована на корекційну роботу з дітьми, підтримку сімей, де виховуються діти з аутизмом, впровадження просвітницької діяльності з приводу РАС.

Проект «Особлива дитина» (050) 287-22-39 — є батьківським об'єднанням і здійснює свою діяльність на базі православного сімейного центру «Відрода». Головна мета проекту — створення системи комплексної підтримки сімей, які виховують дитину з вадами розвитку аутичного спектра.

Благодійна організація «Джерело»
www.dzherelocentre.org.ua — навчально-реабілітаційний центр «Джерело» забезпечує ранню діагностику та комплексну, індивідуальну до потреб кожної дитини з РАС і сім'ї реабілітаційну програму.

Цефавора

Cefavora

Зберігає активність мозку



Оригінальна комбінація 3 активних інгредієнтів рослинного походження Гінкго білоба (*Ginkgo biloba*), Омели білої (*Viscum Album L.*) і Глоду (*Crataegus laevigata and monogyna*). Ретельно підібрана комбінація активних речовин, які доповнюють один одного, робить благотворний вплив на головний мозок, серце і систему кровообігу.

- Висока ефективність (95,5%) в усуненні симптомів порушення мозкового та периферичного кровообігу *
- 98% пацієнтів відзначають переносимість препарату як дуже добра чи добра *

* Enclosure to DBI - Der Bayerische Internist 4/08, August/September 2008: „For the support of blood flow - Cefavora®. Results of a multicentre drug monitoring”. Jurgen Hartmann Verlag GmbH, D-91093 Hebbdorf-Klebheim.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефавора.

Склад: 100 г (=98 мл) препарату містять *Ginkgo biloba* Ø 1,3 г, *Viscum album* Ø 2,7 г, *Crataegus* Ø 7,5 г. Фармакотерапевтична група. Комплексний гомеопатичний препарат. Показання для застосування. Порушення артеріального тиску та системи кровообігу, що супроводжуються головним болем. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Через вміст алкоголю (20 %) препарат Цефавора не слід застосовувати пацієнтам, які страждають на алкоголізм. Дитячий вік до 6 років. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують внутрішньо. Завдяки приємному смаку препарат Цефавора можна приймати у нерозведеному вигляді. Дорослим та дітям віком від 12 років – по 20 - 30 крапель 3 - 4 рази на добу. Дітям віком від 6 до 12 років – по 10 - 15 крапель 3 - 4 рази на добу. Побічні ефекти. Можливі розлади травлення, головний біль, алергічні реакції.

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

Р.п.: №UA/10843/01/01

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.

Головная боль у детей и подростков

современные возможности диагностики и лечения (опыт США)

Хроническая головная боль у детей встречается не реже, чем у взрослых, но характеризуется специфическими отличиями, которые могут затруднять дифференциальную диагностику.

Подходы к лечению также отличаются: не все препараты с доказанной эффективностью у взрослых являются оптимальным выбором для детей, кроме того необходимо помнить о возрастных противопоказаниях и педиатрических дозах.

По классификации Международного общества головной боли (IHS, 2004), у детей выделяют такие же типы первичных цефалгий, как и у взрослых: мигрень, головную боль напряжения и кластерную головную боль как вариант невралгии тройничного нерва (встречается значительно реже мигрени).

Самым частым типом первичной головной боли у детей является мигрень. Клинические проявления мигрени у взрослых и детей существенно различаются. Взрослые могут испытывать гемиплегическую, базилярную, офтальмо-плегическую мигрень, синдром «Алисы в Стране чудес» (нарушение восприятия размеров). Для детей более характерны атаки мигрени в форме синдрома циклической рвоты, доброкачественного пароксизмального головокружения, доброкачественной пароксизмальной кривошеи, а также абдоминальная мигрень. Возможно даже, что младенческие колики являются вариантом абдоминальной мигрени в грудном возрасте. Есть данные, что дети матерей, страдающих мигренью, испытывают колики в 2,6 раза чаще, чем младенцы, рожденные от здоровых матерей. У детей мигренозные атаки, как правило, короче, чем у взрослых, и чаще двусторонние. Ребенок обычно не вспоминает о симптомах мигренозной ауры, если его не расспросить об этом. Предприступная аура может быть представлена в разных формах — от изменений вкуса до зрительных и слуховых ощущений. В США используется специальный опросник ID Migraine™ Screener для скрининга на мигрень. Три ключевых признака мигренозной боли у детей — вызывает тошноту, усиливается от воздействия яркого света, нарушает жизнедеятельность.

Головная боль напряжения связана с тоническим напряжением шейных и перикраниальных мышц, характеризуется острыми повторяющимися приступами боли, которая описывается как «сжимающая» или «давящая», обычно в затылочной области, и не сопровождается вегетативными симптомами.

Тригеминальная невралгия отличается интенсивными колющими лицевыми болями в сочетании с другими симптомами — конъюнктивитом, заложенностью носа, отеком лица или орбиты.

Значительно реже головная боль у детей является вторичной, то есть обусловлена другими заболеваниями, заподозрить которые помогают тщательный сбор анамнеза и симптомы опасности. Диплопия, выпадение полей зрения, отек сосочка зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку, впервые возникший фокальный неврологический дефицит, тиннитус (шум в ушах), утренняя головная боль или впервые возникшая интенсивная головная боль могут указывать на серьезную патологию.

При первичном осмотре ребенка с жалобами на головную боль врач любой специальности (педиатр, невролог, семейный врач) может сделать несложные обследования: оценить индекс массы тела, измерить артериальное давление, провести ортостатическую пробу, тест Ромберга, аускультацию сердца (систолический шум может указывать на еще одну частую причину головной боли — анемию), проверить поля зрения, функцию черепных нервов.

После исключения вторичного характера цефалгии необходимо оценить частоту и длительность эпизодов боли, ее влияние на качество жизни, академическую успеваемость, развитие и рост, течение пубертатного периода у подростков. Следует обратить внимание на препараты, которые принимал или принимает ребенок, коморбидные расстройства настроения (тревога, депрессия), психологические травмы в анамнезе, избыточный вес. При длительном приеме анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) возможно развитие абзусной головной боли.

Головная боль может быть обусловлена образом жизни и внешними факторами, такими как недосыпание, перегрузка в школе, дегидратация, ненамеренное голодание. Например, ребенок поздно просыпается и пропускает завтрак, чтобы успеть в школу, или в течение дня остается голодным из-за большого промежутка между завтраком и обедом. Поэтому коррекция образа жизни должна рассматриваться как первичный подход к терапии головной боли до назначения медикаментозного лечения.

Для запоминания факторов образа жизни, которые необходимо оценить у ребенка с жалобами на головную боль, Детским госпиталем Сиэтла был предложен акроним SMART — sleep (сон), meals (питание), activity (активность), relaxation (отдых), triggers (триггерные, то есть запускающие приступ факторы).

Роль нейровизуализации преувеличивается

Головная боль относится к трем самым частым причинам назначения КТ или МРТ исследований головы в США. Хотя родители и врачи часто обеспокоены возможными серьезными внутричерепными причинами боли, диагностическая ценность такого подхода низкая.

Анализ результатов исследований у 400 детей показал, что только в 0,6% случаев находки были важными (одна опухоль и один случай подтверждения гидроцефалии), а у 11,1% были обнаружены экстрацеребральные заболевания (синуситы, аденоидные вегетации), которые, возможно, были причиной головной боли. У 8,9% детей были визуализированы недифференцированные изменения белого вещества мозга, которые можно считать случайными находками, не имеющими отношения к цефалгии. В других наблюдениях частота обнаружения неспецифических аномалий белого вещества была еще выше — до 17% по данным M.S. Candee и соавт. (2013); другими случайными находками были мальформации Арнольда-Киари. Примерно в половине случаев они асимптомны, но могут быть причиной затылочной цефалгии. Тревожными признаками в этом случае могут быть кашель и затруднения при глотании. Арахноидальные кисты при нейровизуализации обнаруживаются у 4,4% пациентов, но они также не связаны с головной болью.

Чтобы ограничить ненужные КТ и МРТ-исследования у детей, Американская коллегия радиологии выпустила специальные таблицы для выбора оптимальных режимов визуализации в зависимости от клинических характеристик головной боли и сопутствующих симптомов. Например, пациентам с впервые возникшей острой головной болью, неврологическим дефицитом или прогрессирующими симптомами показана экстренная КТ головы без контрастирования. При хронической головной боли без острых или нарастающих симптомов для исключения других причин рекомендуется МРТ.

Лечение первичных цефалгий у детей

Лечение мигрени может быть длительным и не всегда успешным, поэтому необходимо ставить реалистичные цели. Родителям следует объяснить, что полное избавление от боли может не наступить, но реально добиться такого облегчения состояния, при котором ребенок сможет нормально спать и посещать школу. Достаточное потребление жидкости, регулярное питание, гигиена сна, физическая активность — обязательные меры, которые следует рекомендовать помимо фармакотерапии. Необходимо убедиться, что родители понимают принципы назначенной терапии для самостоятельного купирования приступов и объяснить, в каких случаях может понадобиться неотложная помощь.

Самостоятельное купирование приступов. Препаратами первой линии для купирования приступов мигрени у детей являются парацетамол (15 мг/кг массы тела) и ибупрофен (10 мг/кг). В исследованиях показана более высокая эффективность НПВП, чем парацетамола. Вторую линию составляют триптаны, из которых в США для детей 6-17 лет одобрены только ризатриптан и алмотриптан. По данным плацебо-контролируемых исследований, у подростков с 12 лет эффективен также назальный спрей суматриптана, однако

он может вызывать неприятные ощущения, тошноту и парестезии. У детей 5-15 лет в исследованиях показана эффективность при мигренозных атаках перорального или назального золмитриптана.

Дополнительной терапией могут быть антиэметики — метоклопрамид, ондансетрон, прохлорперазин. Они не только оказывают противорвотный эффект, но также могут влиять на механизмы развития приступа головной боли. Дополнительный прием антигистаминных препаратов также может быть полезным; гистамин, вероятно, участвует в патогенезе головной боли. Больше всего имеется данных о применении у детей дифенгидрамина.

Приступы головной боли напряжения обычно купируются легче, чем мигренозные атаки, препаратами выбора являются парацетамол, ибупрофен и ацетилсалициловая кислота.

Препараты следует принимать как можно раньше после начала приступа головной боли для получения максимального эффекта, хотя эта рекомендация не подтверждена доказательствами.

Купирование приступов в условиях отделений неотложной помощи. При интенсивной головной боли, которую не удалось купировать самостоятельно, или мигренозном статусе все три линии терапии (НПВП, антиэметики, антигистаминные препараты) могут быть использованы последовательно или одновременно, особенно если пациент раньше не применял эту комбинацию для самолечения. Роль каждого из компонентов «коктейля» точно не установлена. Строго рекомендуются инфузионная гидратация и введение антиэметиков. С переменным успехом применяются магнезия, вальпроаты, дофаминергические препараты, ди-гидроэрготамин. По данным сравнительного исследования, метоклопрамид оказался более эффективным лечением острого приступа мигрени, чем кеторолак или вальпроевая кислота (B.W. Friedman et al., 2014). У пациентов, которые раньше не применяли триптанов, они могут оказаться эффективной терапией первой линии после анальгетиков. Кортикостероиды хорошо изучены у взрослых, но недостаточно — у детей. Внутривенное введение ди-гидроэрготами-на в дозе 0,02 мг/кг массы тела (максимум 1 мг) через каждые 8 ч в зависимости от переносимости и ответа эффективно примерно в 75% случаев резистентной головной боли, но этот препарат может применяться только в условиях стационара на фоне адекватной гидратации.

Профилактическая терапия рекомендуется, когда приступы мигрени возникают 3-4 раза в месяц и чаще, вызывая выраженные нарушения жизнедеятельности, а коррекция образа жизни не приносит облегчения. Применяются препараты разных классов: амитриптилин (1-2 мг/кг/сут, максимум 60 мг), топирамат (0,5-2 мг/кг/сут на ночь), дивальпроат (15-45 мг/кг/сут), ципрогептадин (0,1 мг/кг на ночь) и др.

Все перечисленные препараты вызывают специфические побочные эффекты, что необходимо учитывать при индивидуальном выборе терапии. Препаратами первой линии являются бета-блокатор пропранолол и антагонист кальция флунаризин на основании самой обширной доказательной базы, однако пропранолол вызывает серьезные побочные эффекты, а флунаризин доступен не во всех странах. Топирамат и амитриптилин, вероятно, являются лучшим выбором для детей по критериям изученной эффективности и доступности.

В исследованиях не подтвердилась эффективность нимодипина, тимолола, папаверина, тразодона, клонидина, метоклопрамида и домперидона в качестве профилактической терапии мигрени у детей.

Фитопрепараты, витамины и пищевые добавки, такие как коэнзим Q10, рибофлавин, оказывают биологические эффекты, которые могут быть полезными при лечении хронической головной боли, но не изучались в двойных слепых исследованиях.

Дополнительно к фармакотерапии эффективными подходами у детей с хронической головной болью могут быть когнитивно-поведенческая психотерапия, методика биологической обратной связи, релаксирующие упражнения и акупунктура. Их эффективность подтверждена результатами контролируемых исследований, в которых показано достоверное сокращение частоты и тяжести приступов цефалгии. Самый эффективный подход — это комбинация фармакотерапии и немедикаментозных методов. В то же время дефицит квалифицированных специалистов, которые владеют методами психотерапии и рефлексотерапии, ощущается даже в США. Кроме того, не все страховые компании возмещают стоимость такой терапии, которая может превышать стоимость медикаментозного лечения.

По материалам Medscape.com

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Можливості рефлексотерапії у сучасній клінічній практиці: від першоджерел до інтегрованої системи реабілітації

15-16 жовтня в м. Києві відбулася науково-практична конференція «Методи рефлексотерапії в медичній реабілітації дорослих та дітей», яку традиційно проводять ВГО «Українська асоціація рефлексотерапії та медичної акупунктури» (УАРМА) спільно з ВГО «Асоціація фахівців з народної та нетрадиційної медицини України». Учасниками заходу стали лікарі з різних міст і областей України – Львова, Маріуполя, Тернополя, Луганщини, Києва, Луцька та ін. У перший день заходу фахівці різних медичних спеціальностей представили лекції та доповіді, у яких було відображено досвід та перспективи застосування в клінічній практиці різноманітних методів рефлексотерапії (РТ), а також фітотерапії та інших немедикаментозних впливів. Крім того, відбувся круглий стіл «Шляхи удосконалення комплексної реабілітації хворих, постраждалих під час бойових дій, із застосуванням методів комплементарної медицини», на якому обговорювалися питання оптимізації допомоги постраждалим від бойових дій на Сході України. Своім досвідом поділилися лікарі з Маріуполя (В.І. Кононов), Луганської області (В.І. Тисячний), Луцька (В.Г. Дженков), Києва (Р.О. Моїсєєнко). Пропонуємо читачам тези деяких виступів.

Актуальність і доцільність застосування методів РТ у медичній реабілітації пацієнтів, починаючи з первинної ланки медичної допомоги, обґрунтувала в своїй доповіді президент ВГО «УАРМА», доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Ольга Євгенівна Коваленко.



— В сучасному розумінні медична реабілітація являє собою диференційовану етапну систему лікувально-профілактичних заходів, що забезпечують цілісність функціонування організму. В результаті цього створюються умови для максимального відновлення здоров'я хворого до оптимального рівня працездатності за допомогою поєднаного, послідовного та узгодженого застосування індивідуального комплексу методів фармакологічної, хірургічної, фізичної та психофізіологічної дії на функціонально або патологічно змінені органи і системи організму. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) надає великого значення профілактичній медицині і дає своє визначення поняттю «реабілітація» (сукупність заходів, покликаних забезпечити особам з порушеннями функцій внаслідок хвороб, травм і вроджених дефектів пристосування до нових умов життя в суспільстві).

До основних етапів медичної реабілітації відносять:

1) госпітальний етап — від моменту надходження хворого до стаціонару в гострому періоді до моменту зменшення вираженості клінічної симптоматики захворювання; в цей час необхідно сформулювати програму реабілітації в цілому;

2) амбулаторно-поліклінічний етап (поліклініки, медичні центри) — заходи, спрямовані на компенсацію або регенерацію порушених функцій;

3) санаторно-курортний етап (будинки відпочинку, санаторії, профілакторії) спрямований на попередження рецидивів, консолідації ремісій, збільшення адаптаційних резервів організму;

4) побутову реабілітацію (оздоровчі центри, спортивно-оздоровчі секції, групи загально-фізичної підготовки), яка спрямована на збільшення фізіологічних резервів організму, профілактику функціональних розладів та відновлення здатності хворого до самообслуговування.

Розширити можливості медичної реабілітації можна за рахунок впровадження методів РТ, східної медицини в профілактичну програму пацієнтів з різними захворюваннями.

РТ — це науково обґрунтована лікувально-профілактична система, яка базується на оцінці параметрів периферичних рефлексогенних зон (точок акупунктури) й впливу на них з метою регуляції функціональних систем. Їй притаманні два основних механізми дії на організм — загальний (збільшення загальної неспецифічної резистентності та імунно-захисних сил) і вибірковий (специфічний вплив на певний орган або систему).

Як відомо, особливою популярністю користується реабілітаційний комплекс для профілактики і реабілітації хворих з ускладненнями дегенеративних змін шийного відділу хребта — цервікокраніалгіями, порушенням мозкового кровообігу у вертебро-базиллярному басейні, парестезіями, запамороченням та ін. Тому на нашій кафедрі ми розробили комплекси впливу неінвазивними методами РТ на клінічний перебіг різних захворювань як складову загальної лікувально-реабілітаційної програми пацієнта. Поєднання простоти і ефективності її

виконання сприятиме впровадженню її на первинній ланці медичної допомоги, котра забезпечує тривалий контакт лікаря і пацієнта, і відповідно — адекватний контроль за перебігом захворювання. Наразі оволодіння навичками реабілітації було впроваджено в лікувальний процес клінічної бази кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НМАПО імені П.Л. Шупика — неврологічного відділення Клінічної міської лікарні № 15 Подільського району м. Києва.

За необхідності кожному хворому окрім загальних вправ пропонується індивідуальна програма реабілітації із застосуванням доцільних в конкретному випадку неінвазивних методів РТ та фізичних вправ. Так, можна застосовувати наступні методи РТ: точковий масаж, самомасаж, моксатерапію (прогрівання акупунктурних точок), поверхневу голкоаплікацію, а також поєднувати ці методи.

Слід зазначити, що цей перелік маніпуляцій може виконуватися не лише лікарями, а й медичними сестрами і навіть безпосередньо самими хворими. Кожен пацієнт після виписки зі стаціонару отримує своєрідний набір домашніх завдань у вигляді фізичних вправ та масажу, контроль за ефективністю здійснення яких проводить сімейний лікар.

Отже, перспективним напрямом розвитку системи профілактики та реабілітації при хронічних захворюваннях може бути широке включення в процес кваліфікаційної підготовки медичних працівників питань з практичних можливостей немедикаментозних терапевтичних методів із подальшим залученням самих хворих до процесів самоодновлення.



Ще одна доповідь професора О.Є. Коваленко стосувалася питань комплексної реабілітації пацієнтів з органічними ураженнями головного мозку (ГМ).

— Органічні захворювання центральної нервової системи (ЦНС) — одна з найчастіших причин звертання пацієнтів не тільки до невролога і сімейного лікаря, але й до спеціалістів реабілітаційного профілю. Головними причинами органічних захворювань ЦНС є цереброваскулярна патологія, наслідки черепно-мозкових травм (ЧМТ), вроджені вади і наслідки перенесених запальних процесів ЦНС, нейродегенеративні та аутоімунні захворювання (паркінсонізм, розсіяний склероз).

Загальновідомим є те, що однією із найбільш частих причин інвалідності та смертності населення всього світу є гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК). В Україні кожного року реєструється понад 100 тис. нових випадків ГПМК із співвідношенням ішемічних інсультів до геморагічних 5:1. Понад 80% хворих, які перенесли інсульт, мають інвалідність різного ступеня, і лише 15-20% пацієнтів вдається повернутися до повноцінного життя в суспільстві (Т.С. Міщенко, 2011).

Удосконалення лікування та реабілітації, а разом із цим і профілактики повторних ГПМК — одна із найактуальніших проблем сучасної неврології.

Фізіологічною основою щодо відновлення та компенсації ушкоджених функцій НС є механізми нейропластичності — здатності нервової тканини до структурної та функціональної перебудови, яка виникає після її пошкодження. В основі реабілітаційних заходів лежить саме стимуляція нейропластичності клітин ГМ. Особливої уваги заслуговує можливість комплексного поєднання методів рефлексотерапії з фармакотерапією нейропротекторами при органічних захворюваннях ЦНС. Комплексна реабілітація хворих, що перенесли ГПМК, із одночасним застосуванням фармакотерапії і методів РТ — один із перспективних напрямів для покращення прогнозу відновлення.

Специфічна дія РТ пояснюється феноменом конвергенції аферентних шляхів на загальних нейрональних елементах. Вони забезпечують взаємне переключення різномодальної аферентації як соматичних, так і вісцеральних систем на базі метамерно-сегментарної організації, а також формують інтегрований образ інформації, під впливом якого створюються адаптивні моторні програми.

Згідно зі схемою видатного радянського вегетолога О.М. Вейна щодо місцевої, сегментарної та загальної реакції організму на акупунктуру своєрідне «замикання» різномодальних аферентів здійснюється на таламо-кортикальному, стовбуровому і спінальному рівнях. Таким чином забезпечується зв'язок між окремими нейронами ЦНС на різних рівнях, що сприяє покращенню передачі нервових імпульсів і стимуляції активності моторної функції ЦНС.

Президент ВГО «Асоціація фахівців з народної та нетрадиційної медицини України», завідувач кафедри фітотерапії, гомеопатії та біоенергоінформаційної медицини Київського медичного університету Української асоціації народної медицини, доктор медичних наук, професор Тетяна Петрівна Гарник присвятила лекцію питанням медичної реабілітації хворих з порушеннями опорно-рухової системи (ОРС) з позицій народної медицини та фітотерапії.



— Згідно зі статистичними даними ВООЗ до 50-х років минулого століття питома вага фітопрепаратів серед усіх фармакологічних засобів становила 70-80%. На сьогоднішній день майже 30% лікарських засобів виготовляють із рослин, які становлять 20% продукції світового фармацевтичного ринку. Якщо розглядати структуру використання фармпрепаратів у розвинутих країнах, то в Канаді частота використання фітопрепаратів становить 70%, в США — 48%, у Франції та Бельгії — відповідно 48 та 42% (Д.М. Ейзенберг, 1998; П. Фішер, 1994).

Нещодавно ВООЗ сформулювала наступні стратегії щодо народної медицини і фітотерапії на 2014-2023 рр.:

- інтеграція певних аспектів фітотерапії в національну систему охорони здоров'я кожної країни шляхом визначення національної політики в області народної медицини;
- сприяння безпечності, ефективності та якості практичних методів народної медицини шляхом створення керівництва зі стандартів регулювання і забезпечення якості надання медичних послуг;
- раціональне використання методів народної медицини.

Відповідно до цих стратегій фітопрепарати повинні мати: 1) стандартизацію на всіх етапах, що забезпечує наявність постійного складу рослинних компонентів; 2) передбачуваність впливу завдяки застосуванню гомогенної сировини; 3) доказову базу (доклінічні та клінічні дослідження).

До основних принципів використання фітопрепаратів належать системність і функціональність, етапність, синдромальність, оптимальність доз, залежність від біоритмів. Такий підхід дозволяє обирати і використовувати в лікувальній практиці фітопрепарати з урахуванням етіології, патогенезу захворювання і ступеня вираженості супутньої патології. Успішність фітотерапії значною мірою залежить і від правильного вирощування рослин, збору і зберігання сировини, а також технології виготовлення лікарських засобів.

Фітотерапія захворювань ОРС — це додатковий метод лікування, який може значно підвищити ефективність

і безпечність фармакотерапії. Вона сприяє нормалізації обмінних процесів і кровопостачання суглобової тканини, зменшенню вираженості локального запалення, а також стимулює імунологічну відповідь організму. Для досягнення максимального лікувального ефекту необхідно поєднувати загальну і місцеву дію фітопрепаратів.

Серед лікарських рослин, які застосовують для лікування захворювань ОРС, відомими є живокіст лікарський (*Symphytum officinale*), сабельник болотний (*Comarum palustre*) і золотарник звичайний (*Solidago virgaurea*). Нерідко в комплексній терапії використовують і ефірні масла або їхні компоненти (ментол, камфора, тимол). Жиророзчинні ефірні масла після нанесення їх на ділянку шкіри хворого суглоба гальмують запальні процеси в ньому. В той же час відомо, що скипидарне і камфорне масла входять до складу багатьох мазей, які мають позитивний ефект у хворих із запальними захворюваннями ОРС і невралгіями.

Доктор медичних наук, професор кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НМАПО ім. П.Л. Шупика Раїса Олександрівна Моїсєнко проаналізувала основні проблеми сучасної паліативної допомоги дітям з інвалідністю.



— За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2013 році зареєстровано 2,1% випадків інвалідності серед дитячого населення. Цей показник в цілому є значно нижчим, ніж в інших країнах світу, що пов'язано з де-що іншими критеріями в них щодо надання дітям статусу інваліда. Тому в нашій державі ще в 2013 році було прийнято

Постанову Кабінету Міністрів України стосовно зміни підходів до визначення поняття інвалідності у дітей. Цей документ передбачає, що в такому випадку слід враховувати комплексну оцінку не тільки фізичного стану дитини, але й можливості її інтеграції в суспільство.

Сьогодні в нашій країні існує понад 100 центрів медико-соціальної реабілітації, які в своїй діяльності керуються сучасним принципом «тандем-партнерства» («дитина-сім'я-фахівець»). Для отримання позитивного реабілітаційного ефекту потрібен щоденно як мінімум 8-годинний контакт з дитиною, що можна забезпечити лише за рахунок залучення батьків, соціальних працівників і педагогів окрім медичної складової реабілітації.

Однак близько 1% дітей-інвалідів не можуть бути соціально адаптовані у зв'язку з вираженими порушеннями функцій життєво важливих органів. Вони потребують паліативного догляду з мультидисциплінарним підходом. Для цього необхідна координація роботи первинної, вторинної, третинної медичної і немедичної допомоги з метою надання послуг найвищої якості у вирішенні медико-соціальних проблем пацієнта та його сім'ї.

На жаль, в Україні на сьогодні створено лише два паліативні центри для дітей: у м. Харкові та у м. Надвірній Івано-Франківської області. Вони функціонують на базі будинків дитини. Також є наказ № 470 Департаменту охорони здоров'я про створення Центру паліативної допомоги дітям у м. Києві на базі Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні. Головне завдання таких центрів полягає у цілодобовому кваліфікованому догляді; необхідному патогенетичному і симптоматичному лікуванні; психологічній, соціальній та духовній допомозі дітям із сильними больовими синдромами (БС) та тяжкими розладами життєдіяльності, які не можуть бути вилікувані сучасними і доступними методами. В такому центрі повинна працювати мобільна бригада (лікар, медсестра, соціальний педагог і психолог) для планової та невідкладної допомоги паліативним хворим.

Контингент дітей для паліативного догляду включає такі групи:

- група 1: захворювання, що загрожують життю, для яких існують лікувальні заходи, але при цьому ймовірно є їх неефективність (наприклад, онкопатологія);
- група 2: можлива терапія, яка збільшить тривалість життя, але прогноз для пацієнта несприятливий (наприклад, муковісцидоз);
- група 3: прогресуюче протягом багатьох років захворювання без можливості ефективного лікування, виключно паліативна терапія (наприклад, лейкодистрофія, спінальна атрофія м'язів 1-го типу);
- група 4: тяжке неврологічне порушення, як правило, не прогресуюче, несприятливий прогноз внаслідок ускладнень (апатичний синдром тощо).

За даними ВООЗ, паліативна допомога дітям належним чином інтегрована у систему охорони здоров'я

лише у 20 із 234 країн. Неабиякою проблемою є те, що понад 80% пацієнтів не мають достатнього доступу до медикаментозного забезпечення, зокрема адекватного знеболення.

Важливим є і те, що паліативна допомога дітям суттєво відрізняється від такої у дорослих. Так, у хоспісі 90% дорослих пацієнтів — це онкологічні хворі у термінальній стадії. Що стосується паліативної допомоги дітям, то вона може тривати як і всього кілька днів або місяців, так і розтягуватися на багато років. Часто різні патологічні стани в дітей є надзвичайно рідкісними, хоча іноді такі діти можуть дожити до свого повноліття і в подальшому спостерігатися паліативною службою, яка опікується дорослими. Проте характерною рисою дитинства є постійний фізичний, емоційний та інтелектуальний розвиток. Тому дуже важливо забезпечити можливість отримати освіту та цікаве проведення дозвілля для хворої дитини. Це, в свою чергу, вводить додатковий критерій і підвищує складність надання паліативної допомоги.

Професор кафедри медичної реабілітації, фізіотерапії і спортивної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Віталій Павлович Губенко розповів про особливості застосування мануальної терапії (МТ) у вертеброневрології.



— Біль у спині — це одна з найбільш частих скарг у людей працездатного віку. Як відомо, приблизно 30% населення страждає хронічними БС різних відділів хребта. Однак найчастіше (у 68% випадків) вражається саме поперековий відділ хребтового стовпа (ХС).

Найчастішою причиною болю в спині є дорсопатії — група захворювань кістково-м'язової системи і сполучної тканини дегенеративної природи. Крім того, до можливих етіологічних чинників виникнення БС у спині відносять: 1) дистрофічні ураження і вроджені аномалії розвитку хребта; 2) інфекційні ураження хребта і міжхребцевих дисків (туберкульоз, остеомієліт, бруцельоз та ін.); 3) неінфекційні запальні захворювання; 4) метаболічні ураження кісток скелета; 5) пухлини (первинні та метастатичні) хребта і спинного мозку; 6) патологія судинної системи (аневризми, тромбози); 7) позакісткові запальні процеси (міозити, оперізуючий лишай).

При цьому клінічно відбувається нашарування різних вертеброневрологічних синдромів, а саме: дегенеративного стенозу ХС, синдрому нестабільності хребетно-рухового сегмента, радикулопатії (венозна застійна ішемія, дисциркуляція), міофасціальних БС (МБС), артропатичного БС (фасеткового синдрому) та локального поперекового (дискогенного) синдрому.

Найчастіше при болях в спині виникає поєднання МБС (спазм, мікротравматизація, ішемізація паравертебральних м'язів, наявність тригерних точок) та вертеброгенного (дискогенного) синдрому. Зазвичай вони потенціюють один одного. Міофасціальні болі спостерігаються більше ніж у половині пацієнтів з дорсопатіями (остеохондрозом, спондилозом, спондилоартрозом). При локальних порушеннях виникає руховий функціональний блок в певному сегменті ХС, тобто зворотне обмеження рухливості хребетно-рухового сегменту (ХРС), що реалізується у зв'язку з рефлекторною навколосуглобовою міофіксацією (м'язово-тонічними реакціями). Існує два основних види порушень фіксації в руховому сегменті: гіпермобільність і нестабільність. Перший пов'язаний зі зворотним збільшенням рухливості в суглобі чи ХРС, а другий — із патологічним збільшенням об'єму рухливості, що перевищує фізіологічні межі і виражається в надлишковому лінійному та кутовому зміщенні хребців при порушенні фіксаційної функції.



Професор В.П. Губенко проводить майстер-клас з діагностики та корекції м'язових дисбалансів

Мануальна терапія — це комплекс ручних прийомів (рухів) або вправ, що виконуються у фізіологічних межах рухливості суглобів з метою підтримки нормальної структури й функції ОРС. До лікувальних прийомів МТ належать:

- масажні прийоми розслаблення м'язів;
- мобілізація (мобілізація без імпульсу), під час якої пружними рухами приводять ХРС або суглоб у стан попереднього напруження (переднапруження). Так досягається межа пасивної рухливості або максимального обсягу пасивних рухів;
- маніпуляція (мобілізація з імпульсом) — це комплекс пасивних рухів у ХРС або суглобі, що здійснюється лікарем з наростаючою амплітудою до стану переднапруження (втрати пружного опору) з наступним виконанням маніпуляційного поштовху;
- м'які мануальні техніки (нейром'язова терапія — НМТ) — комплекс лікувальних прийомів, при виконанні яких м'язове скорочення та викликані ним нейро-м'язові рефлекторні механізми сприяють розслабленню та розтягненню м'язів, пригніченню м'язового напруження, яке виникає під час виконання мобілізації, з наступним поліпшенням і активізацією рухливості. Виконання НМТ вимагає від лікаря знань функціональної анатомії скелетно-м'язового апарату;
- міофасціальний реліз — м'який мануальний вплив на фасції з метою усунення патологічного напруження та відновлення функції вміщених в них структур (м'язів, нервів, судин);
- краніосакральна терапія (КСТ) — це мануальні техніки, спрямовані на так звану краніосакральну систему, яка включає кістки черепа, хребет, мембрани (намет мозочка, черепні шви), тверду мозкову оболонку і ліквор;
- аутомобілізація.

МТ належить до методів лікування поперекових БС з рівнем доказовості А (багато рандомізованих контрольованих досліджень) з вираженою ефективністю. Результати опублікованих досліджень показали, що МТ краще за все допомагала хворим з гострим болем у спині (без корінцевих симптомів) у перші 4-6 тижнів від початку захворювання (W.J. Assendelft et al., 2003; K.P. Barr et al., 2007).

Проте, безумовно, існують і абсолютні протипоказання до проведення МТ, а саме:

- тяжкий соматичний стан хворого;
- пухлини ХС, спинного і головного мозку, периферичних суглобів, внутрішніх органів;
- гострі інфекційні процеси, в тому числі і ХС та суглобів (остеомиєліт, туберкульозний спондиліт, ревматизм та ін.);
- свіжі травматичні пошкодження суглобів та хребта;
- стан після операції на ХС;
- мієлоішемії, мальформації судин спинного мозку, синдроми з його компресією;
- виражений атеросклероз і гіпертонічна хвороба III стадії.

Також треба завжди пам'ятати, що лікування БС у спині в першу чергу спрямоване на стабілізацію ослаблених дегенеративним процесом сегментів, тому лікар повинен бути обережним при застосуванні методик МТ. Позитивним моментом є використання в МТ нейро-м'язових, міофасціальних, краніосакральних методик як шадного і безпечного м'якотканинного впливу на ОРС.

У другий день конференції відбулися майстер-класи, на яких фахівці демонстрували принципи застосування методів фармакопунктури, МТ та КСТ.



Майстер-клас Т.О. Шітікова (Медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, м. Дніпропетровськ) «Краніосакральна рефлекторна терапія при наслідках ЧМТ»

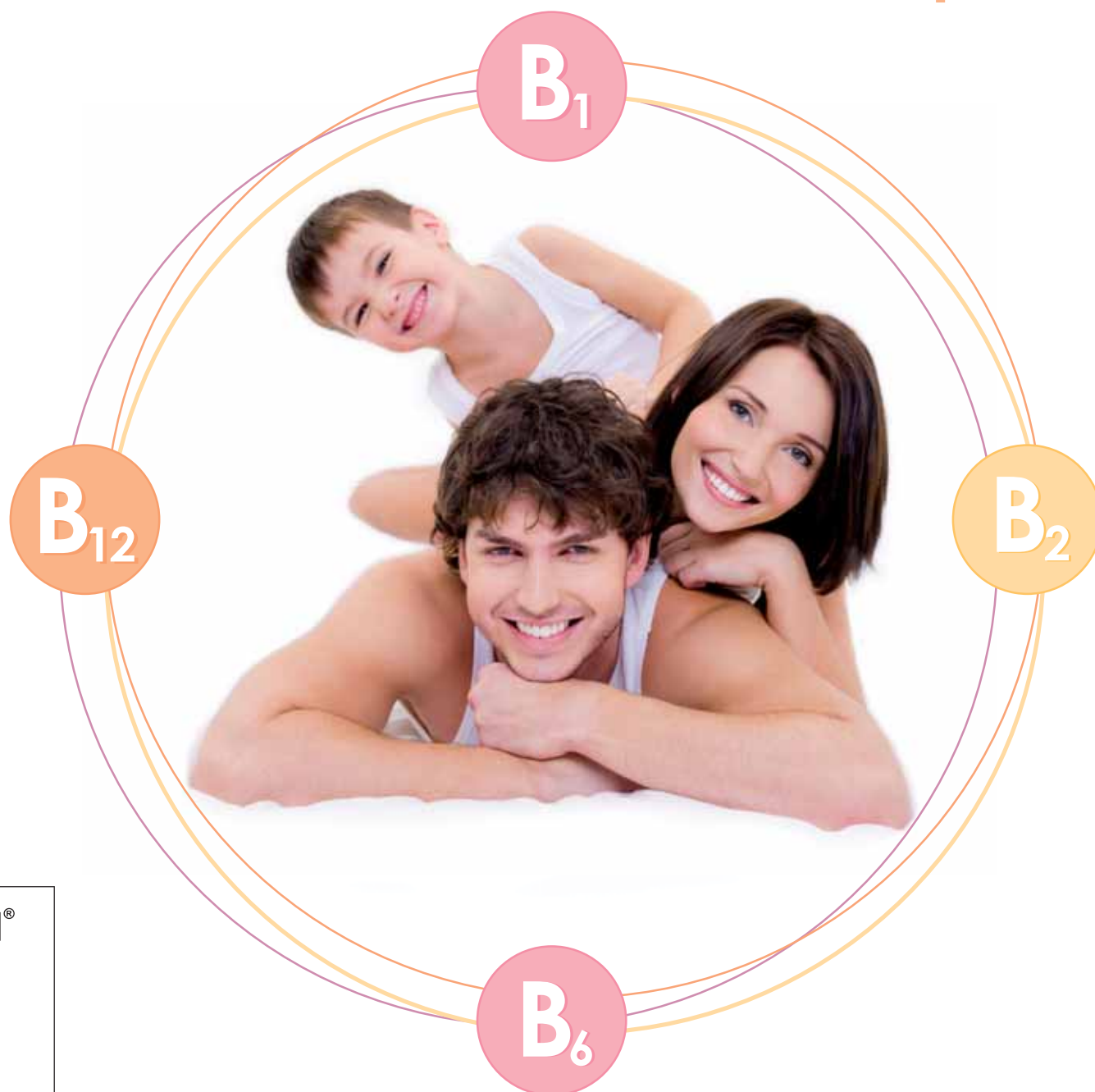
Підготувала Людмила Онищук





НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



НЕЙРОВІТАН®

Збалансований комплекс
вітамінів групи В

30 таблеток,
вкритих оболонкою



- дозволяє досягати 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 – Вінчук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Рогоза С.В. Вертеброгенні больові 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 октотіаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідро хлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекси вітамінів групи В без добавок. Код АТС А11Е А. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Спосіб 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. Побічна дія. Можливі диспепсичні розлади, алергічні реакції у вигляді дерматиту при підвищеній чутливості до вітамінів групи В. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Дитячий вік до 3 років.

Р.п.: №UA/7433/01/01.

Синдром хронической усталости:

современная дефиниция и обоснование нейрометаболической терапии



Около 25 лет назад началось серьезное изучение заболевания, которое с 1994 года получило официальное название «синдром хронической усталости» (СХУ). В Великобритании, Канаде и некоторых других странах используется альтернативный термин «миалгический энцефаломиелит» (МЭ), поэтому нередко в англоязычной литературе можно встретить комбинированный акроним CFS/ME (СХУ/МЭ). Этим термином обозначают хроническое заболевание неуточненной этиологии, которое характеризуется чувством усталости или полного истощения, не проходящими даже после продолжительного отдыха, а также рядом дополнительных неспецифических симптомов (головной болью, миалгией, нарушениями сна, когнитивных функций и др.) при подтвержденном отсутствии других заболеваний, синдромом которых может быть хроническая утомляемость, например рассеянного склероза, болезни Паркинсона, инсульта.

Даже в развитых странах, где выделяются средства на научные исследования СХУ, этот диагноз выставляется редко. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра СХУ кодируется в рубрике неврологических заболеваний как синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции (G93.3). Хотя СХУ является скорее диагнозом исключения, существуют диагностические критерии данного заболевания. Согласно дефиниции Центра контроля и профилактики заболеваний США (K. Fukuda et al., 1994) для постановки диагноза СХУ требуется как минимум 6 мес необъяснимой усталости, которая не облегчается после отдыха и в значительной степени нарушает жизнедеятельность, а также как минимум четырех из восьми симптомов: недомогание после физических нагрузок, которое длится более 24 ч, неосвежающий сон, мышечная боль, болезненность суставов без покраснения и отека, появление нового ощущения головной боли или значительное ее усиление, трудности сосредоточения внимания или ухудшение кратковременной памяти, боль в горле, болезненность лимфатических узлов в области шеи или в подмышечных впадинах.

В канадских диагностических критериях предлагается оценивать намного больший спектр симптомов, но основным требованием также является выраженная непроходящая усталость (В.М. Carruthers et al., 2003). Таким образом, СХУ сегодня рассматривается как отдельное заболевание, а не астенический синдром, сопровождающий соматическую или неврологическую патологию, или психосоматическую проблему, как считалось раньше.

Происхождение СХУ остается предметом дискуссий. Предложенные гипотезы сводятся к тому, что в основе синдрома лежит аномальная реакция иммунной системы на инфекционные агенты или неблагоприятные средовые условия. Со временем эта латентная реакция переходит в хронический воспалительный ответ, нейроэндокринную дисрегуляцию, дисфункцию автономной нервной системы, которые и вызывают множество неспецифических симптомов. За сложной формулировкой предполагается скорее спектр иммунопосредованных патологических состояний, чем один определенный механизм развития СХУ.

Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют объективные диагностические тесты для СХУ, накоплены убедительные доказательства биологической природы данного заболевания. Больше всего подтверждений получила гипотеза латентной вирусной нейроинфекции.

От пациентов с СХУ выделены вирусы Эпштейна-Барр, герпеса-6 (HHV-6), цитомегаловирус, некоторые энтеровирусы. Они не могут быть полностью уничтожены иммунной системой даже здорового человека, а в условиях иммунодефицита способны инфицировать центральную нервную систему и вызывать хронический энцефалит (S.N. Panty et al., 2013). Аномальный воспалительный ответ на инфекционные агенты, скорее всего, генетически детерминирован. Многие пациенты с МЭ/СХУ — до 78% по наблюдениям A.L. Komaroff и соавт. (2014) — способны точно указать момент начала заболевания, обозначив его как респираторную инфекцию или гриппоподобное состояние.

В нейровизуализационных исследованиях у пациентов с МЭ/СХУ обнаруживали билатеральную атрофию белого вещества головного мозга (M.M. Zeineh et al., 2014), а также достоверное снижение цитотоксической активности натуральных киллеров и повышение уровня многих провоспалительных цитокинов в иммунологических тестах (N.G. Klimas et al., 2012).

В пользу иммунно-инфекционной гипотезы СХУ также свидетельствует дозозависимый терапевтический ответ, полученный в контролируемых исследованиях на некоторые противовирусные препараты (J.G. Montoya et al., 2013) и моноклональные антитела против В-лимфоцитов (O. Fluge et al., 2011).

В некоторых работах как факторы патогенеза СХУ обсуждаются повышенное образование молочной кислоты в ответ на физическую нагрузку, снижение потребления кислорода тканями, сокращение числа митохондрий и их дисфункция (A.R. Light et al., 2009; C.R. Snell et al., 2013).

Хотя специфического лечения СХУ не разработано, есть много возможностей помочь пациентам облегчить отдельные симптомы, такие как мышечная боль, расстройства сна, желудочно-кишечный дискомфорт.

В методическом пособии для клиницистов, изданном Международной ассоциацией изучения МЭ/СХУ (IACF-SME), предлагаются следующие направления терапии:

- оптимизация режима отдыха и физической активности;
- диетотерапия (оценка и коррекция энергетической ценности рациона и состава нутриентов);
- лечение сопутствующих нарушений сна, тревожных, депрессивных расстройств;
- лечение болевого синдрома;
- коррекция когнитивных нарушений и других сопутствующих симптомов.

Для решения этих задач обосновано применение как немедикаментозных методов (рефлексотерапия, йога и релаксационные техники, психотерапия), так и фармакотерапии. Предполагаемая многофакторность патогенеза СХУ и отсутствие на сегодняшний день этиотропной терапии с доказанной эффективностью заставляют искать индивидуальные эмпирические подходы к лечению подобных состояний с использованием препаратов различных классов: нейропротекторов и нейрометаболитов, средств, повышающих общий (неспецифический) иммунитет и сопротивляемость организма, альтернативных неопиатных анальгетиков центрального действия, анксиолитиков, антидепрессантов и др. Отсюда может возникнуть проблема полипрагмазии и безопасности лечения. Обращаясь к разным специалистам, пациент может получать все новые назначения, что не способствует высокому комплаенсу и влечет за собой непредсказуемые межлекарственные взаимодействия.

Результатом попыток оптимизации фармакотерапии стало создание комбинированных лекарственных средств. В частности, заслуженную популярность завоевали комбинированные препараты витаминных комплексов. Витамины группы В часто называют «нейротропными» или «нейротрофическими» в связи с их важной физиологической ролью для структур нервной системы. Не вызывает сомнения, что при недостатке в организме основных витаминов группы В (тиамина — витамина В₁, пиридоксина — витамина В₆, кобаламина — витамина В₁₂) необходимо восполнить их дефицит, поскольку он может приводить к патологии нервной системы. Однако витамины группы В могут назначаться и при отсутствии дефицита в связи с активным участием этой группы веществ в биохимических реакциях, обеспечивающих энергетический обмен, нормальную деятельность структур нервной системы, кроветворения, иммунитета и других жизненно важных процессов.

Пероральный прием является наиболее физиологичным и удобным в амбулаторной практике. Примером комбинированного препарата витаминов группы В, который может применяться для высокодозовой терапии неврологических расстройств, является Нейровитан в таблетках. Одна таблетка препарата Нейровитан содержит количества витаминов, которые в несколько раз превышают суточную физиологическую потребность:

- 25 мг октотиамина (комбинация витамина В₁ и α-липоевой кислоты);
- 2,5 мг рибофлавина (витамин В₂);
- 40 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆);
- 0,25 мг цианокобаламина (витамин В₁₂).

В методическом пособии Международной ассоциации изучения МЭ/СХУ (ME/CFS: A Primer for Clinical Practitioners, 2014) витамины группы В указаны как одна из терапевтических опций при СХУ, особенно у пациентов с подтвержденным витаминно-дефицитом. Отмечено, что даже при достижении высоких уровней витаминов в плазме крови не наблюдается побочных эффектов от такой терапии.

Хотя на сегодняшний день нет прямых доказательств эффективности витаминных комплексов у пациентов, страдающих СХУ, существует несколько обоснований их назначения в составе комплексной терапии при подобных неспецифических состояниях. Во-первых, накоплено достаточно данных, позволяющих считать СХУ вариантом хронической нейроинфекции с возможным поражением периферических и центральных отделов нервной системы. Многочисленными исследованиями доказано, что в высоких (терапевтических) дозах витаминами группы В проявляют терапевтические эффекты при патологии периферических нервов разной этиологии: стимулируют регенерацию нервных волокон, улучшают проведение нервного импульса, замедляют прогрессирование нейропатии (В.И. Мамчур и соавт., 2013).

Во-вторых, одной из причин астении и утомляемости, наблюдаемых при СХУ, могут быть нарушения энергетического обмена и усвоения тканями кислорода, что доказано в исследованиях с тредмил-тестами (J. Nijs et al., 2014). Известно, что активные формы витаминов группы В — это кофакторы биохимических циклов, результатом которых является синтез молекул АТФ (В.И. Мамчур и соавт., 2013). Например, рибофлавин входит в состав флавиновых ферментов, которые принимают участие в переносе ионов водорода в дыхательном цикле митохондрий. Кроме того, витамины группы В проявляют антиоксидантные свойства, что важно в условиях преобладания анаэробного гликолиза и повышенного образования токсичных недоокисленных продуктов.

В-третьих, при вариантах СХУ с болевым синдромом витамины могут оказывать антиноцицептивное действие, обусловленное подавлением синтеза и/или блокированием действия провоспалительных медиаторов, усилением действия норадреналина и серотонина (главных антиноцицептивных нейромедиаторов) и, возможно, другими механизмами (I. Jurna et al., 1990; D.S. Franca et al., 2001). Накоплено много данных о наличии у тиамин, пиридоксина и цианокобаламина обезболивающего эффекта при нейропатических болевых синдромах. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях витамины группы В усиливали анальгетический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов и других анальгетиков (G. Bruggemann et al., 1990; M.A. Mibielli et al., 2009; C.K. Chiu et al., 2011; H.A. Ponce-Monter et al., 2012; M. Alpizar et al., 2012).

И наконец, еще один аргумент в пользу терапии витаминами группы В — это результаты недавно опубликованного исследования В-VITAGE, которые дают основания утверждать о наличии антидепрессивного эффекта у цианокобаламина, фолиевой кислоты и пиридоксина. Дополнительное к антидепрессантам назначение этих витаминов у пациентов с текущим эпизодом большого депрессивного расстройства повышало вероятность достижения ремиссии в течение первого года лечения (O.P. Almeida et al., 2014), причем ни у одного из участников исследования не было обнаружено витаминдефицитных состояний до начала терапии. Для пациентов с проявлениями СХУ это свойство витаминов группы В может оказаться профилактическим, ведь астения и хронический болевой синдром являются факторами риска развития депрессивного расстройства.

Дж. У. Уинклман, США

Расстройства сна: современные возможности терапии

Клинический пример. Женщина 77 лет с избыточным весом, артериальной гипертензией и артритом жалуется на расстройства сна «сколько себя помнит». В течение почти 50 лет на ночь принимала снотворные. Недавно семейный врач перевел ее с лоразепама (1 мг), который был эффективен, на тразодон (25 мг), успокоившись столь длительным приемом бензодиазепинового препарата. Пациентка проводит в постели 9 часов, с 23:00 до 8:00. Она редко испытывает трудности с засыпанием, но просыпается два-три раза за ночь с позывами на мочеиспускание, после чего около часа лежит в постели без сна, «просто беспокоясь». Описанный случай является типичной клинической проблемой. В этом обзоре рассмотрены разные стратегии ведения больных с расстройствами сна в свете доказательных данных, после чего автор дает свои рекомендации по ведению пациентки.

Примерно треть взрослого населения не удовлетворена сном вследствие трудности засыпания, ночных и ранних пробуждений (М.М. Ohayon, 2002). У большинства эти расстройства являются временными или не имеют большого значения в жизни. Если же продолжительная бессонница вызывает беспокойство и нарушает жизнедеятельность, может быть поставлен диагноз инсомнии.

Хроническая инсомния ассоциируется со снижением качества жизни, нарушением трудоспособности, повышает риск производственного травматизма. Кроме того, бессонница может быть фактором риска суицидов независимо от сопутствующей депрессии (J.D. Ribeiro et al., 2012). При нейропсихологическом тестировании выявляется дефицит сложных когнитивных функций, включая снижение рабочей памяти и способности переключения внимания (J.A. Shekleton et al., 2014), что нельзя объяснить только нарушением бдительности от недосыпания.

В старых диагностических классификациях выделялись первичная и вторичная инсомнии на основании обнаружения основного заболевания, служащего причиной нарушений сна. Однако причинно-следственные связи между различными соматическими, психическими заболеваниями и инсомнией часто двусторонние, поэтому сегодня такое разграничение считается ненадежным. В пятой редакции Руководства по диагностике и статистике психических расстройств Американской ассоциации психиатров (DSM-V) применен чисто описательный подход, который основан на частоте и длительности симптомов (табл. 1) и позволяет ставить диагноз инсомнии независимо или дополнительно к любым сопутствующим соматическим или психическим расстройствам. Если терапия этих заболеваний не приводит к нормализации сна, инсомнию следует лечить как отдельное расстройство.

Сопутствующие проблемы

Инсомнией чаще страдают женщины, люди пожилого возраста, лица с инвалидностью, а также трудоспособное население, работающее со сменными графиками (Т. Roth et al., 2011). Примерно каждый второй случай инсомнии связан с психическими расстройствами (D.E. Ford et al., 1989), чаще всего это большое депрессивное расстройство, генерализованное тревожное или посттравматическое расстройства. Многие соматические заболевания также вызывают инсомнию, особенно связанные с нарушениями дыхания, болью, никтурией, желудочно-кишечными расстройствами и ограничениями подвижности (J.K. Walsh et al., 2011).

Хотя 80% пациентов с большим депрессивным расстройством страдают от бессонницы, примерно в половине этих случаев инсомния предшествовала началу расстройства настроения (М.М. Ohayon et al., 2003). В метаанализе 20 популяционных исследований установлено, что постоянная инсомния удваивает риск

развития большого депрессивного расстройства (С. Baglioni et al., 2011). Также инсомния ассоциируется с повышенным риском развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, сердечной недостаточности (L.E. Laugsand et al., 2011, 2014), гипертензии (J. Fernandez-Mendoza et al., 2012), сахарного диабета 2 типа (A.N. Vgontzas et al., 2009) и летального исхода (Y. Li et al., 2014), особенно если продолжительность сна сокращается до ≤6 ч (A.N. Vgontzas et al., 2013).

Патофизиология

Инсомния считается расстройством возбудимости нервной системы, которое может быть и причиной, и следствием бессонницы, проявляется на когнитивном, эмоциональном и физиологическом уровнях (М.Н. Bonnet et al., 2010). Люди, которые плохо спят, часто испытывают беспокойство, скачку мыслей и проявляют повышенное внимание к определенным вещам. Физиологическими проявлениями гипервозбудимости у лиц, страдающих инсомнией, могут быть ускорение метаболизма, повышение уровня кортизола, повышенное потребление глюкозы мозгом в состояниях сна и бодрствования, артериальная гипертензия и высоко-частотная активность мозга на электроэнцефалограмме во время сна.

Обследование пациента

При сборе жалоб и анамнеза следует выяснить частоту, длительность ночных и дневных расстройств, а также их связь с психологическими или физиологическими стрессовыми факторами. Поскольку инсомния может быть вызвана множеством причин, которые пациент не считает важными, необходимо собрать полную историю соматических и психических заболеваний, а также сопутствующих состояний, которые могли быть не диагностированы раньше, например апноэ во сне или синдром беспокойных ног. Расспрашивая пациента о том, как он проводит время перед сном, о чем думает, когда лежит в постели и пытается уснуть или когда просыпается ночью, можно составить представление о факторах, влияющих на продолжительность и качество сна. Ведение дневника, в котором пациент отмечает время отхода ко сну, частоту ранних пробуждений, общее время сна, помогает выявить неправильное поведение, способствующее инсомнии — увеличение времени нахождения в постели, нерегулярность режима сна и бодрствования.

Обычно инсомнию легко диагностировать на основании тщательного опроса пациента. Полисомнография, которая применяется в немногочисленных специализированных клиниках, не является методом подтверждения диагноза инсомнии (J.D. Edinger et al., 2013). Обычно данные полисомнографии расходятся с данными анамнеза: время до засыпания пациенты преувеличивают, а общее время сна преуменьшают (A.G. Harvey et al.,

2012). Полисомнография показана при сопутствующих нарушениях — синдроме апноэ во время сна, периодических движениях конечностями, снохождении и других парасомниях.

Подходы к терапии

Выбор терапии инсомнии зависит от выраженности и длительности расстройств сна, наличия сопутствующих заболеваний, готовности пациента менять свой образ жизни и привычки, его уязвимости к побочным эффектам тех или иных препаратов. У больных с острым началом и короткой продолжительностью расстройства сна при опросе обычно удается обнаружить конкретную причину инсомнии, например соматическое заболевание или утрату близкого человека. В таких случаях целесообразно назначение снотворных препаратов для кратковременного применения (см. ниже). У пациентов с хронической инсомнией адекватное лечение коморбидных соматических и психических расстройств обычно приводит к нормализации сна.

В лечении хронической инсомнии применяются два взаимодополняющих подхода — когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и фармакотерапия.

Когнитивно-поведенческая терапия

Суть когнитивно-поведенческого консультирования состоит в научении правильному адаптивному поведению, которое ведет к решению проблем со сном. С пациентом обсуждается, что он делает, чтобы уснуть, и о чем он в это время думает. Это позволяет выявить разные ложные убеждения и неправильное поведение, которые усугубляют инсомнию (табл. 2). КПТ рекомендуется как первая линия терапии инсомнии у всех больных (S. Schutte-Rodin et al., 2008), включая пациентов с сопутствующими заболеваниями (J.D. Edinger et al., 2009).

Традиционно КПТ делится на индивидуальную и групповую и проводится за 6-8 сеансов. По данным недавно опубликованного метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, в которые включали пациентов с инсомнией без сопутствующей патологии, КПТ достоверно сокращала время до засыпания (в среднем на 19 мин по сравнению с контрольной группой), а также длительность ночных пробуждений (в среднем на 26 мин), хотя мало влияла на общую продолжительность сна и время нахождения в постели (J.M. Trauer et al., 2015). Польза от КПТ подтверждена в исследованиях длительностью 6-12 мес. В коротких рандомизированных сравнительных исследованиях КПТ и фармакотерапии агонистами бензодиазепиновых рецепторов (АБР) у пациентов с инсомнией без сопутствующей патологии эффект от КПТ появлялся не так быстро, как от препаратов, но между группами не было выявлено достоверных различий по времени засыпания и общей продолжительности сна с 4-й по 8-ю недели терапии (M.D. Mitchell et al., 2012). А повторное обследование пациентов через 6-12 мес после окончания курса терапии показало, что КПТ была даже эффективнее.

Главная сложность применения КПТ — дефицит квалифицированных терапевтов, владеющих методикой. Решением этой проблемы могут быть более короткие консультации или Интернет-ресурсы КПТ, которые демонстрируют эффективность, сопоставимую с длительными сессиями и очными консультациями (D.J. Buysse et al., 2011; L.M. Ritterband et al., 2009). Сама по себе

Продолжение на стр. 38.

Таблица 1. Критерии диагностики инсомнии по DSM-V
Неудовлетворенность количеством или качеством сна при наличии одного и более из нижеперечисленных симптомов: • трудности засыпания; • трудности поддержания сна, частые пробуждения или затруднение снова уснуть после пробуждений; • пробуждение рано утром и невозможность снова уснуть. Расстройства сна вызывают клинически значимый дистресс или нарушение жизнедеятельности в течение дня, что проявляется хотя бы одним из нижеперечисленных нарушений: • утомляемость или нехватка энергии; • дневная сонливость; • дефицит внимания, памяти, неспособность концентрироваться; • расстройства настроения; • нарушения поведения; • снижение трудоспособности или академическая неуспеваемость; • нарушение межличностных отношений или социального функционирования; • негативное влияние на семью или опекуна. Проблемы со сном возникают как минимум три ночи в неделю в течение, по крайней мере, трех месяцев, несмотря на адекватные условия для отдыха.

Таблица 2. Компоненты КПТ при инсомнии		
Компонент	Цели	Работа с пациентом
Ограничение сна	Вызвать чувство сонливости, стабилизировать циркадианные ритмы	Ограничить нахождение в постели только временем сна (не меньше 5-6 ч), использовать оставшееся время по предпочтению пациента в зависимости от времени суток; по мере улучшения качества сна время в постели постепенно можно увеличивать
Контроль стимулов	Уменьшить склонность к пробуждениям в обстановке сна, восстановить ассоциацию постели со сном	Ложиться спать, только когда появляется сонливость, вставать с постели при ночных пробуждениях и тревоге, использовать постель только для сна и секса, прекратить смотреть телевизор в постели
Когнитивная терапия	Изменить ложные и дезадаптивные убеждения пациента относительно нарушений сна и их последствий	Сформулировать реалистичные ожидания качества и продолжительности сна, пересмотреть предыдущий опыт инсомнии, убедить пациента в отсутствии катастрофических последствий
Релаксационная терапия	Уменьшить влияние физических и психологических факторов, которые могут вызывать склонность к пробуждениям и бодрствованию	Обучение практике прогрессивного мышечного расслабления, дыхательным упражнениям или медитации
Гигиена сна	Побороть привычки, которые способствуют нежелательным пробуждениям и бодрствованию	Ограничить употребление кофеина и алкоголя, создать обстановку сна в спальне (темнота, тишина), избежать дневной или вечерней дремоты, повысить физическую активность (но не во время, близкое ко сну), убрать из спальни часы

ЦИТОКОН®

citicoline

ЦИТОПРОТЕКЦИЯ и НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИЯ *Cito!*



Защищает нейроны от
ишемии



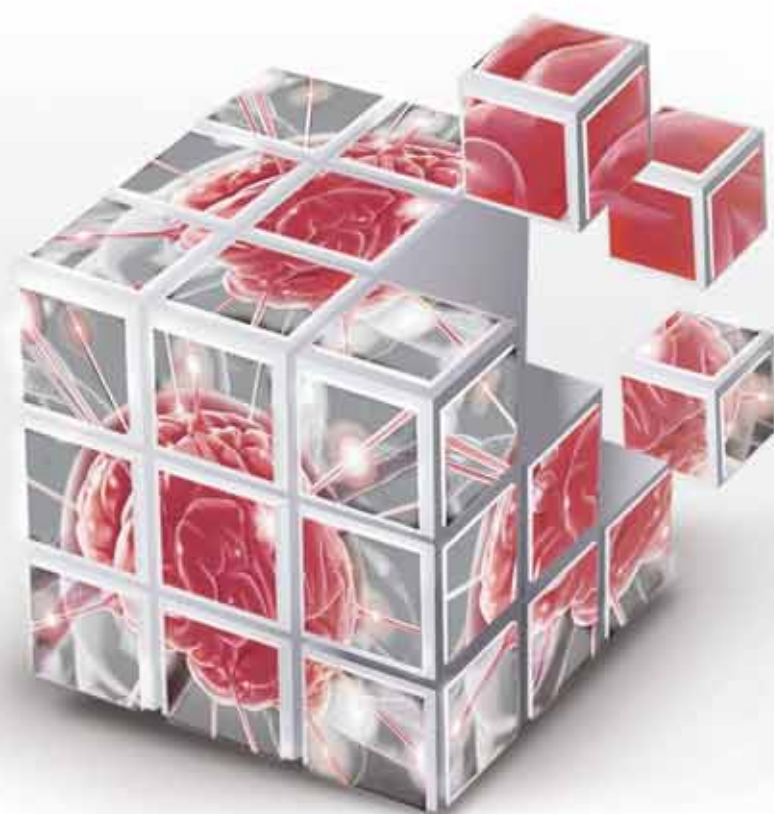
Восстанавливает функцию
мембран нейронов



Ускоряет функциональную
реабилитацию после инсульта



Сокращает длительность
восстановительного периода
после ЧМТ



Состав: действующее вещество: citicoline;

1 мл содержит цитиколина натрия в пересчете на цитиколин 125 мг или 250 мг;

1 ампула (4 мл) содержит 500 мг или 1000 мг цитиколина; вспомогательные вещества: вода для инъекций, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Психостимулирующие и ноотропные средства. Код АТС N06B X06.

Клинические характеристики. Показания. - Острая фаза нарушений мозгового кровообращения и лечение осложнений и последствий нарушений мозгового кровообращения.
- Черепно-мозговая травма и ее последствия. - Неврологические расстройства (когнитивные, сенситивные, моторные), вызванные церебральной патологией дегенеративного и сосудистого происхождения.

Дж. У. Уинклман, США

Расстройства сна: современные возможности терапии

Продолжение. Начало на стр. 36.

гигиена сна, которая обычно рекомендуется как начальный подход к терапии инсомнии, по данным Американской академии медицины сна, не является эффективным решением проблемы (Т. Morgenthaler et al., 2009).

По данным систематического обзора, приверженность пациентов к КПТ невысокая (Е.Е. Matthews et al., 2013), вероятно, по той причине, что не все готовы менять свой образ жизни и долго бороться с привычками (например, ограничивать время в постели, вставать сразу после пробуждения), а также в связи с тем, что эффект наступает не сразу, и возникает пессимизм по поводу пользы от консультаций.

Фармакотерапия

Для терапии инсомнии применяются препараты с разными механизмами действия, что отражает множественность систем мозга, вовлеченных в регуляцию сна (табл. 3). По результатам исследования NHANES, которое проводилось с 1999 по 2010 г. в США, примерно 20% взрослых американцев сообщили о приеме снотворных в текущем месяце (S.M. Bertisch et al., 2014); многие используют с этой целью алкоголь. Около 60% используемых препаратов – безрецептурные, чаще всего антигистаминные. В немногочисленных плацебо-контролируемых исследованиях дифенгидрамин оказывал в лучшем случае умеренный эффект при мягкой интермиттирующей инсомнии (С.М. Morin et al., 2005) и при инсомнии у пожилых пациентов (J.R. Glass et al., 2008), но при этом вызывал дневную сонливость и антихолинергические побочные эффекты (запор, сухость во рту), которые особенно плохо переносятся в пожилом возрасте.

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

К АБР относятся молекулы, которые являются бензодиазепинами по химической структуре, и небензодиазепиновые препараты. В сравнительных исследованиях не получено убедительных доказательств того, что эти два подкласса различаются по клинической эффективности и побочным эффектам. Поскольку АБР отличаются преимущественно периодом полувыведения, выбор препарата обычно основывается на преобладании тех или иных нарушений сна, то есть трудностей засыпания или ночных пробуждений. АБР одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для приема на ночь. Короткодействующие препараты (золпидем в дозе 2,5 мг и залеплон в дозе 5 мг) также можно успешно применять при пробуждениях среди ночи, но не позже чем за 4 часа до планируемого подъема. Использование бензодиазепинов длительного действия (например, клоназепама с периодом полувыведения 40 ч) при неосложненной инсомнии без коморбидного тревожного расстройства не рекомендуется в связи с риском дневных побочных эффектов.

По данным метаанализа рандомизированных контролируемых полисомнографических исследований, в которых участвовали пациенты с хронической инсомнией без коморбидных состояний, АБР достоверно сокращали время засыпания (средняя разница с группами контроля – 22 мин), длительность ночных пробуждений (~13 мин) и увеличивали общее время сна в среднем на 22 мин (А. Winkler et al., 2014). В плацебо-контролируемых

исследованиях пациенты отмечали постоянный эффект от приема на ночь эсзопиклона в течение 6 мес (J.K. Walsh et al., 2007), а также от периодического использования золпидема с продленным высвобождением в течение такого же времени (А.Д. Krystal et al., 2008). В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с хронической инсомнией показано, что по сравнению с КПТ комбинация КПТ и приема АБР обеспечивала дополнительный прирост времени сна на шестой неделе терапии, а также больший процент ремиссий на шестом месяце (С.М. Morin et al., 2009).

АБР вызывают много потенциально опасных побочных эффектов, включая дневную сонливость, делирий, атаксию, антероградные нарушения памяти и сложные нарушения поведения во сне (снохождение, прием пищи во сне, которые чаще наблюдаются в связи с приемом короткодействующих препаратов). В результате использование АБР ассоциируется с повышенной частотой дорожно-транспортных происшествий (В.Е. Smink et al., 2010), а у лиц пожилого возраста – с падениями и переломами (J.C. Woolcott et al., 2009). В недавно опубликованном долгосрочном исследовании типа случай-контроль показана ассоциация длительного приема бензодиазепинов с болезнью Альцгеймера (S. Billioti de Gage et al., 2014), однако тревога и инсомния, по поводу которых назначались препараты, также могут быть ранними проявлениями этого заболевания. Злоупотребление препаратами этого класса у пациентов с инсомнией наблюдается редко (Т. Roehrs et al., 2001), но их не следует назначать лицам с историей зависимости от алкоголя или других психоактивных веществ.

При длительном лечении инсомнии рекомендуется регулярно оценивать пользу и риски терапии АБР. Если возникает необходимость их отмены после длительного приема, следует постепенно уменьшать дозу (на 25% каждые 2 недели), комбинируя отмену с КПТ. Примерно треть пациентов возобновляют прием бензодиазепинов в течение двух лет после отмены (С.М. Morin et al., 2005).

Седирующие антидепрессанты

Использование седирующих антидепрессантов для лечения инсомнии основывается на антигистаминном, антихолинергическом, антиадренергическом и серотонин-ергическом действии этих препаратов. В низких дозах, которые обычно применяются при инсомнии, они почти не проявляют антидепрессивного и анксиолитического эффектов. Тразодон применяется в качестве снотворного примерно у 1% взрослых в США (S.M. Bertisch et al., 2014), чаще всего в дозах 25-100 мг, хотя данные контролируемых исследований его использования при инсомнии ограничены. Побочные эффекты включают утреннюю седацию, ортостатическую гипотензию (в более высоких дозах) и в редких случаях приапизм. Трициклический антидепрессант доксепин одобрен FDA для лечения инсомнии в дозах 3-6 мг. Он достоверно сокращает ночные пробуждения и увеличивает общую продолжительность сна, но мало влияет на время засыпания (А.Д. Krystal et al., 2011). В этих дозах побочные эффекты наблюдаются редко. Миртазапин оказывает антидепрессивный и анксиолитический эффекты в дозах, которые применяются для лечения инсомнии, поэтому его целесообразно назначать в первую очередь пациентам с сопутствующими расстройствами настроения, но может вызывать существенную прибавку в весе.

Другие средства

Антагонист орексина суворексант, одобренный FDA в 2014 г. для лечения инсомнии, продемонстрировал способность ускорять засыпание, сокращать время ночных пробуждений и увеличивать общую длительность сна в коротких рандомизированных исследованиях (W.J. Herring et al., 2014). В более высоких дозах (30-40 мг), которые не одобрены FDA в связи с повышением до 10% частоты дневной сонливости, суворексант обеспечивал стабильный снотворный эффект в течение года и более при ежедневном приеме (D. Michelson et al., 2014). Однако меньшие дозы не изучались в исследованиях продолжительностью более 12 недель. Основным побочным эффектом была сонливость в первой половине дня (5% пациентов).

Агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон также зарегистрирован FDA для лечения инсомнии. Короткие испытания и контролируемое 6-месячное исследование показали умеренные эффекты препарата в отношении времени засыпания, но недостоверное влияние на время ночных пробуждений и общую длительность сна (G. Mayer et al., 2009). Из побочных эффектов редко наблюдалась седация в течение следующего дня. Метаанализ исследований мелатонина (в широком диапазоне доз, в формах с быстрым и замедленным высвобождением) показал небольшое влияние на время засыпания и общую продолжительность сна (Е. Ferracioli-Oda et al., 2013). Однако под вопросом остается контроль качества безрецептурных препаратов мелатонина.

Хотя контролируемые исследования габапентина при инсомнии не проводились, он иногда применяется, преимущественно у пациентов, которым не помогают другие средства, при наличии противопоказаний к АБР (например, злоупотребление алкоголем в анамнезе), а также при коморбидной нейропатической боли или синдроме беспокойных ног. Потенциальные побочные эффекты – дневная седация, прибавка в весе и головокружение.

Ключевые мысли

- Длительная инсомния не только нарушает жизнедеятельность, но и повышает риски развития большого депрессивного расстройства, ИБС, гипертонии, диабета, особенно если продолжительность сна сокращается до 6 часов в сутки и меньше.
- При обследовании пациента с инсомнией следует собрать полную историю соматических и психических заболеваний, а также подробно расспросить о конкретных проявлениях расстройства сна и образе жизни.
- Первой линией лечения инсомнии должна быть КПТ, под которой подразумевается постановка реалистичных целей в отношении продолжительности и качества сна, советы по ограничению времени в постели, работа с дезадаптивными убеждениями и мыслями о бессоннице, обучение техникам релаксации.
- У пациентов с небольшой длительностью инсомнии, вызванной конкретной жизненной причиной, показано кратковременное использование снотворных препаратов.
- Длительное использование АБР, антидепрессантов в низких дозах, агонистов мелатонина или орексина следует рассмотреть у пациентов с тяжелой инсомнией, которые не отвечают на когнитивную терапию или отказываются от нее.

Заключение и рекомендации по клиническому случаю

Пациентка из описанного в начале статьи случая имеет долгую историю инсомнии, к тому же жалуется на никтuriю и боль. После перевода с лоразепама на низкую дозу тразодона отмечает частые и длительные ночные пробуждения. Попытка семейного врача заменить тразодон бензодиазепиновый препарат была рациональной, учитывая побочное влияние последнего на память и психомоторные функции, хотя прямых сравнительных исследований этих препаратов не проводилось. Я бы рекомендовал обязательно попробовать КПТ. Следует объяснить пациентке, что 7 часов – это достаточное количество сна, попытаться ограничить этим временем период от укладывания в постель до утреннего подъема, посоветовать ложиться в постель, только когда почувствует сонливость, и вставать, когда не спит. Со временем эти подходы должны сократить длительность ночных пробуждений, однако следует предупредить пациентку, что поначалу она может недосыпать и испытывать дневную сонливость. Внимательное дообследование по поводу симптомов никтурии и ночной боли может дополнительно улучшить качество сна. Если эти меры окажутся неэффективными, я бы предложил увеличить дозу тразодона (если это не вызовет неприемлемых побочных эффектов) или вернуться к лоразепаму, проинформировав пациентку о преимуществах и потенциальных рисках.

N Engl J Med 2015; 373: 1437-44.

Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**



Дофаминовая гипотеза шизофрении, версии I-III. Продолжение следует?

Дофаминовая гипотеза шизофрении – одна из самых долговечных идей в психиатрии.

Изначально гипердофаминергия рассматривалась как основная причина развития заболевания, но в последующем эта гипотеза была несколько раз пересмотрена. Благодаря достижениям генетики, молекулярной биологии, нейровизуализации ученые получали все новые данные, которые позволили описать те или иные механизмы развития позитивных, негативных и когнитивных симптомов шизофрении. И хотя на сегодняшний день объединить все данные в единую концепцию не удается, дофаминовая гипотеза остается актуальной и продолжает развиваться.

Эволюцию дофаминовой гипотезы можно условно разделить на три этапа.

Первый этап – гипотеза дофаминовых рецепторов, которая была выдвинута в результате открытия первых антипсихотиков и их свойства ускорять метаболизм дофамина в экспериментах на животных (A. Carlsson, M. Lindqvist, 1963). Окончательно эта гипотеза кристаллизировалась в конце 1970-х гг., после публикации ряда работ, в которых было показано, что клиническая эффективность антипсихотиков напрямую зависит от их аффинности к дофаминовым рецепторам (I. Creese et al., 1976; P. Seeman et al., 1976). Вместе с тем, учитывая доступные в то время исследовательские возможности, с точки зрения дофаминовых рецепторов поясняли развитие шизофрении в целом, без установления влияния на отдельные домены (позитивные, негативные симптомы). Также не было сведений о влиянии генетических факторов, нарушениях нейроразвития и морфофункциональных изменениях головного мозга при шизофрении. Не было ответа на вопросы о том, как влияют факторы риска на дофаминергическую систему, и каким образом связаны эти нарушения с клиническими проявлениями шизофрении. Все это стало доступным позже благодаря возможности проведения нейровизуализационных исследований in vivo.

Второй этап. В 1991 году K.L. Davis и соавт. опубликовали знаковую статью, в которой представили «модифицированную дофаминовую гипотезу шизофрении» на основании данных, полученных в результате биохимических исследований, нейровизуализации, изучения взаимодействия между кортикальными и субкортикальными структурами головного мозга. К тому времени было установлено, что у больных шизофренией не увеличивается содержание метаболитов дофамина в цереброспинальной жидкости или плазме крови. Также под вопросом оказалась и значимость D₂-рецепторов, поскольку было установлено, что клозапин эффективен при рефрактерности к другим антипсихотикам, несмотря на то что у этого препарата более низкая аффинность к D₂-рецепторам. Также нельзя было исключать влияние предшествовавшего лечения антипсихотиками на результаты посмертных исследований D₂-рецепторов, а в ранних исследованиях D₂- и D₃-рецепторов при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов, никогда не принимавших антипсихотики, были получены противоречивые данные. Все это не согласовывалось с гипотезой простого повышения дофаминергической нейротрансмиссии (версией I). В то же время было установлено, что дофаминовые рецепторы неравномерно представлены в головном мозге: доминирование D₁-рецепторов в кортикальных отделах, а D₂-рецепторов в субкортикальных дало основание предполагать, что эффекты аномального функционирования дофаминергической передачи различаются в разных отделах. Вместе с тем уже были получены результаты ПЭТ, указывающие на снижение кровотока во фронтальной коре у пациентов с шизофренией. Это явление стали называть «гипофронтальность». В этих исследованиях «гипофронтальность» напрямую коррелировала с низким содержанием метаболитов дофамина в цереброспинальной жидкости, что связывали с низким уровнем дофамина во фронтальных отделах головного мозга. Так возникла идея о гиподофаминергии в рефронтальной коре и субкортикальной гипердофаминергии, что стало основным отличием нового взгляда на дофаминовую теорию. В исследованиях с участием людей были получены косвенные доказательства этой теории, тогда как в исследованиях на животных была показана прямая связь между гипо- и гипердофаминергией. Повреждение дофаминовых нейронов префронтальной коры приводило к повышению уровня дофамина, его метаболитов, а также плотности D₂-рецепторов в стриатуме (C.J. Rusock et al., 1980). Обратный эффект, то есть снижение уровня дофамина в стриатуме, наблюдался при введении агонистов дофамина в префронтальную кору (B. Scatton et al., 1982). Более того, Davis и

коллеги на основании схожести нарушений поведения при повреждении лобной коры и проявлений негативных симптомов шизофрении предположили, что последние возникают вследствие фронтальной гиподофаминергии. Развитие позитивных симптомов связывали с гипердофаминергией в стриатуме, основываясь на прямой зависимости повышения уровня метаболитов дофамина от выраженности позитивных симптомов.

Многие слабые стороны этой гипотезы были признаны учеными еще в то время. Во-первых, большинство доказательств основывались на результатах исследований на животных. Не было получено прямых доказательств снижения дофамина во фронтальной коре и ограниченные данные относительно гипердофаминергии в стриатуме. Не было известно, как нарушения дофаминергической системы связаны с клиническими проявлениями, например, механизмы развития бреда вследствие гипердофаминергии в стриатуме или уплощения аффекта вследствие фронтальной гиподофаминергии. Следует отметить, что на этом этапе развития дофаминовой гипотезы не было описания причин нарушения дофаминовой системы и не было установлено, какой именно элемент дофаминергической передачи нарушен.

Третий этап. С 1991 года было опубликовано более 6700 новых статей на тему дофамина и шизофрении. В 2009 г. британские ученые O.D. Howes и S. Kapur на основании выборочного синтеза накопленных данных нейровизуализационных, нейрофармакологических, генетических и популяционных исследований сформулировали третью версию дофаминовой гипотезы шизофрении. Вот ее четыре основных положения:

- 1) множественные генетические и средовые факторы риска, взаимодействуя между собой, приводят к дофаминовой дисрегуляции – финальному общему пути развития психоза при шизофрении;
- 2) дофаминовая дисфункция локализуется не на уровне постсинаптических D₂-рецепторов, как считалось ранее, а на пресинаптическом уровне регуляции дофаминергической системы;
- 3) дофаминовая дисрегуляция обуславливает скорее предрасположенность к психозу (возможно также в рамках других нозологических форм), чем объясняет весь феномен шизофрении;
- 4) гипотетический механизм развития психоза вследствие дофаминовой дисрегуляции связан с ролью дофамина в функционировании нейросетей мотивации и вознаграждения (этим третья версия дофаминовой гипотезы существенно отличается от предыдущих, в которых не делалось попыток объяснить, как дофаминовые нарушения вызывают клинические проявления заболевания).

Рассмотрим наиболее актуальные направления исследований, которые на сегодняшний день определяют роль дофамина в развитии шизофрении и легли в основу третьей и пока последней версии дофаминовой гипотезы.

Достижения нейробиологической визуализации: синтез, высвобождение дофамина и дофаминовые рецепторы

Измерить уровень дофамина в разных отделах синапса прямым методом невозможно, но существуют технологии, которые позволяют косвенно изучать синтез дофамина, определять его предположительное содержание в синаптической щели, а также плотность дофаминовых рецепторов на постсинаптической мембране.

Пресинаптический уровень дофамина в стриатуме можно установить при помощи меченой L-дофы, которая в последующем превращается в дофамин для захвата пресинаптическими терминалями. В 7 из 9 исследований,

которые использовали метод ПЭТ с радиометкой, было отмечено повышение пресинаптического синтеза дофамина в стриатуме у пациентов с шизофренией в 0,63–1,89 раза (O.D. Howes et al., 2007). Это единственное хорошо доказанное нарушение дофаминергической передачи при шизофрении.

Следующий этап дофаминергической передачи – высвобождение дофамина в синаптическую щель. Этот процесс исследуют методами ПЭТ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) при воздействии стимулов, которые высвобождают дофамин. Дофамин, поступая в синаптическую щель, конкурирует с радиолигандом за связывание с рецепторами, что позволяет непрямым способом измерить количество выделенного трансммиттера. Во всех исследованиях, выполненных по данной методике, получены доказательства почти двукратного усиления дофаминовой трансмиссии у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольными группами (L.P. Kestler et al., 2001).

Третий этап дофаминовой трансмиссии – связывание дофамина с рецепторами на постсинаптической мембране. В то время когда Davis с коллегами сформулировали вторую версию дофаминовой гипотезы шизофрении, результаты ПЭТ и ОФЭКТ-исследований дофаминовых рецепторов были противоречивыми: в некоторых было установлено повышенное связывание дофамина с рецепторами подтипов D₂ и D₃ в стриатуме у больных шизофренией (J.C. Crawley et al., 1986; D.F. Wong et al., 1986; A. Gjedde et al., 1987), но в других результаты не отличались от контрольных групп (L. Farde et al., 1990; J.L. Martinot et al., 1990). С тех пор три метаанализа 19 новых исследований точно установили, что у пациентов с шизофренией, которые еще не получали лечения нейролептиками, плотность D₂- и D₃-рецепторов стриатума увеличена по крайней мере на 10–20% (L.P. Kestler et al., 2001; M. Laquelle et al., 1998; K.K. Zakzanis, 1998). Кроме того, было установлено, что в других отделах мозга больных шизофренией – таламусе и коре передней поясной извилины – плотность D₂- и D₃-рецепторов снижена (T. Suhara et al., 2002; M.S. Buchsbaum et al., 2006). Такой однозначности нет в отношении подтипа D₁. Установлено, что в стриатуме плотность D₁-рецепторов при шизофрении не меняется (Y. Okubo et al., 1998; P. Karlsson et al., 2002). Однако дофаминовая передача в префронтальной коре преимущественно опосредована D₁-рецепторами, и их дисфункция ассоциируется с когнитивным дефицитом и негативными симптомами у больных шизофренией (P.S. Goldman-Rakic et al., 2004; C.A. Tamminga et al., 2006). Следует отметить, что методика исследований несовершенна, срок действия радиолигандов к разным подтипам рецепторов не избирательно. В настоящее время новые исследования нейробиологической визуализации направлены на поиск более специфичных радиометок, чтобы точнее определить, плотность каких подтипов рецепторов и в каких отделах мозга изменяется у больных шизофренией.

Дофаминовые рецепторы как терапевтическая мишень

Нейробиологические визуализирующие исследования рецепторного профиля действия антипсихотиков у больных шизофренией, которых было выполнено более 120 (W.G. Frankle et al., 2002), подтвердили, что все зарегистрированные препараты в терапевтических дозах блокируют D₂-рецепторы стриатума. Более того, определенное пороговое количество заблокированных рецепторов необходимо для получения антипсихотического эффекта, хотя у некоторых пациентов, несмотря на достаточную блокаду D₂-рецепторов, состояние улучшается незначительно (A. Wolkin et al., 1989; A.L. Nordstrom et al., 1993; S. Kapur et al., 2000). Тем не менее установлено, что степень связывания молекул нейролептиков с D₂-рецепторами в первые 48 ч определяет ответ на терапию в течение последующих двух недель (A.M. Catafau et al., 2006). Таким образом, основной постулат первой версии дофаминовой гипотезы шизофрении остается актуальным: антипсихотический эффект терапии опосредован влиянием на D₂-рецепторы, а новые исследования позволили уточнить количественные и причинно-следственные закономерности этой взаимосвязи.

Дофамин и генетические аспекты шизофрении

Вторая версия дофаминовой гипотезы была выдвинута до того, как началась работа над грандиозным по замыслу и масштабам международного участия проектом «Геном человека». Теперь, после опубликования тысяч исследований, ясно одно — шизофрения не кодируется каким-либо одним геном. Подобно большинству других болезней человека шизофрения инициируется множеством конвергирующих факторов, в том числе генетических полиморфизмов, ни один из которых не является самодостаточным, специфичным или детерминирующим (N.C. Allen et al., 2008). Из десятков генов, ассоциированных с шизофренией, по крайней мере 4 напрямую связаны с регуляцией дофаминергической трансмиссии. Наиболее сильная ассоциация заболевания установлена с вариантом гена, кодирующего везикулярный белок-транспортёр моноаминов (rs2270641). Этот протеин участвует в накоплении дофамина в пресинаптических везикулах, что согласуется с данными ПЭТ-исследований о повышенной аккумуляции меченого дофамина в стриатуме больных шизофренией. Несмотря на большой интерес к геномным исследованиям, большинство открытых до сегодняшнего дня генетических вариаций являются редкими, специфичными для определенных семейных линий и вряд ли объясняют больше чем несколько процентов случаев шизофрении в популяции. Попытки свести роль известных генов к единому механизму дисрегуляции дофаминергической системы были бы преждевременны, поскольку еще не все гены открыты, а функции открытых недостаточно изучены. Исследования в этом направлении продолжаются, но уже сегодня можно с определенной долей вероятности утверждать, что ни один из генов не определяет все многообразие шизофрении, скорее каждый из генетических факторов через разные механизмы повышает предрасположенность к заболеванию.

Дофамин и средовые факторы риска шизофрении

Подобно генам множественные факторы среды обитания человека также вносят свой вклад в развитие психоза. Такие социальные явления, как миграция, безработица, урбанизация, отсутствие близких родственников и друзей, воспитание в изоляции от общества, ассоциируются с повышенным риском развития шизофрении (E. Cantor-Graae, 2007). Также повышают этот риск у потомства осложнения во время беременности и родов (M. Cannon et al., 2002). А эксперименты на животных показали, что психосоциальные стрессы и неблагоприятные перинатальные факторы ведут к длительной гиперактивности дофаминергической системы стриатума (P. Boksa, B.F. El-Khodori, 2003; P. Boksa, 2004).

Многие психоактивные вещества, в частности психостимуляторы амфетаминового ряда, также повышают риск шизофрении. I. Voileau и соавт. (2006) в ПЭТ-исследованиях у здоровых добровольцев показали, что даже несколько доз амфетамина могут настолько сенситизировать дофаминергическую систему полосатого тела, что и после месяцев абстиненции наблюдалось истощающее повышение выделения дофамина. В настоящее время точно установлено, что употребление каннабиса является фактором риска развития шизофрении (L. Arseneault et al., 2004; T.H. Moore et al., 2007). По данным экспериментов на животных, психоактивные компоненты каннабиса, действуя через каннабиноидные рецепторы, повышают высвобождение дофамина в мезолимбических структурах мозга (G. Tanda et al., 1997; J.F. Cheer et al., 2004). У человека это также доказано (M.G. Bossong et al., 2008) и согласуется с наблюдавшимся повышением уровня метаболитов дофамина у пациентов с первым психотическим эпизодом, связанным с употреблением каннабиса (M.B. Bowers et al., 2007). Блокатор N-метил-D-аспартатных рецепторов кетамин повышает амфетамин-индуцированное выделение дофамина у здоровых лиц до уровней, которые характерны для больных шизофренией (L.S. Kegeles, 2000). Таким образом, даже те психоактивные субстанции, которые действуют на другие медиаторные системы мозга, также могут опосредованно влиять на дофаминергическую систему.

Взаимодействие средовых и генетических факторов: все пути ведут к дофаминовой дисфункции

Гены и средовые факторы не действуют изолированно. Они или суммируются, или взаимно усиливают друг друга, повышая общий риск развития аномалий, ассоциированных с шизофренией. Известно, что по крайней мере некоторые из изученных факторов риска взаимодействуют между собой, и их синергия вызывает клинически значимые нарушения в дофаминергической системе.

Так, в экспериментах на грызунах рост потомства в условиях социальной изоляции потенцирует отдаленные эффекты психостимуляторов и стресса в отношении дофаминовой системы стриатума (G.H. Jones et al., 1992; A.J. Fulford et al., 1998; S.R. Howes et al., 2000). Похожие эффекты наблюдались и у людей: по данным ПЭТ-исследования высвобождение дофамина в ответ на стресс усиливалось у лиц, которые в раннем детстве испытывали нехватку материнской заботы (J.C. Pruessner et al., 2004). Некоторые варианты полиморфизма гена, кодирующего катехол-О-метилтрансферазу (фермент катаболизма дофамина), в совокупности с ранним употреблением каннабиса у подростков повышают последующий риск развития психоза в зрелом возрасте (A. Caspi et al., 2005).

Дофамин в продромальной стадии шизофрении или психоза?

Еще одно большое направление нейробиологических исследований последних лет фокусируется на изучении маркеров ранней или «продромальной» стадии шизофрении. По результатам долгосрочных наблюдений выделены категории детей и подростков с высоким расчетным риском (примерно в 400 раз выше, чем в общей популяции) развития шизофрении в течение следующих нескольких лет (A.R. Yung, 2003; T.D. Cannon et al., 2008). Исследования в данной когорте пациентов могут пролить свет на причинно-следственную цепь событий, ведущих к манифестации психоза. У них обнаруживается повышенная пресинаптическая аккумуляция меченой ¹⁸F-допы в стриатуме, что ассоциируется с большей тяжестью симптомов и приближается к уровню дофаминовой дисфункции, наблюдаемой у пациентов с манифестной шизофренией (O.D. Howes et al., 2008). Дофаминовая дисфункция также обнаруживается у членов семьи больных шизофренией и лиц с шизотипическим расстройством личности (O.D. Howes et al., 2008; A. Abi-Dargham et al., 2004; A. Soliman et al., 2008). Более того, под влиянием стресса у этих людей усиливаются как симптоматика, так и дофаминовая дисфункция. Это свидетельствует о том, что дофаминовая дисрегуляция лежит в основе «предрасположенности к психозу» (psychosis proneness) и под влиянием среды может приводить к манифестации шизофрении (O.D. Howes et al., 2009).

При этом сами авторы третьей версии дофаминовой гипотезы весьма осторожно подходят к вопросу, определяет ли дофаминовая дисрегуляция весь спектр симптомов шизофрении (позитивных, негативных, когнитивных) и является ли специфичным маркером шизофрении как нозологической формы или же только психоза (в том числе в рамках других расстройств, например мании). Дофаминовая блокада антипсихотиками не «признает» диагностических границ, она эффективна при психотической депрессии (P.N. Dannon et al., 2008), психозе, связанном с манией, болезнью Паркинсона (L.B. Zahodne et al., 2008), равно как и при психозе у больных шизофренией. Определенный диагноз отражает не последствия дофаминовой дисфункции как таковой, а то, каким образом совокупность факторов риска провзаимодействовала с социокультурной средой индивида.

А как же негативные и когнитивные симптомы?

Вторая версия дофаминовой гипотезы была привлекательна тем, что полностью объясняла весь спектр шизофрении: префронтальная гиподофаминергия ведет к субкортикальной гипердофаминергии. Однако есть данные о том, что фронтальные когнитивные нарушения не обязательно первичны, а могут быть следствием дисфункции стриатума (C. Kellendonk et al., 2006). Сторонники третьей версии допускают, что когнитивный дефицит и негативные симптомы могут быть обусловлены множественными нарушениями в транзиттерных и нейрональных системах, и во многих случаях эти расстройства предшествуют психозу. Когда эти патологические механизмы конвергируют в сочетании с другими биологическими и средовыми факторами, они приводят к дофаминовой гиперфункции в стриатуме, и тогда психоз становится манифестным, что приводит к постановке диагноза шизофрении. Поэтому третью версию дофаминовой гипотезы шизофрении правильнее называть «дофаминовая гипотеза психоза при шизофрении» (O.D. Howes et al., 2009).

Описаны двусторонние взаимоотношения дофаминовой системы с другими нейромедиаторными системами. NMDA-антагонисты и, предположительно, глутаматергическая дисфункция вследствие неонатальных травм могут оказывать опосредованное модулирующее действие в отношении дофаминовой передачи (L.S. Kegeles et al., 2002). ГАМК-эргические вставочные нейроны префронтальной коры вовлечены в регуляцию дофаминергической трансмиссии в подкорковых структурах (D.A. Lewis et al., 2011),

а дофаминергические нейроны базальных ганглиев модулируют работу корковых пирамидальных и вставочных нейронов (S.M. Stahl, 2013). Дисрегуляция NMDA-рецепторов через двусторонние связи с дофаминергической, холинергической и серотонинергической системами, вероятно, объясняет когнитивные нарушения и негативные симптомы у больных шизофренией (K.J. Friston, 1998; K.E. Stephan, 2009). Здесь дофаминовая гипотеза имеет точки пересечения с еще одной «живучей» гипотезой о гипофункции NMDA-рецепторов (G. Gilmour et al., 2012; J.E. Lisman et al., 2008), а также относительно новой теорией разьединенности (dysconnectivity), согласно которой шизофрения представляется результатом нарушения функциональной интеграции разных структур мозга вследствие нарушений синаптической нейропластичности (W. Pettersson-Yeo et al., 2011). Примечательно, что авторы гипотез и их последователи не берут на себя ответственности утверждать, какие нейромедиаторные нарушения являются первичными или критически необходимыми для развития шизофрении.

Что, если третья версия верна?

Если подтвердится предположение, что финальным путем развития психоза при шизофрении является пресинаптическая дисрегуляция дофаминовой системы, это будет иметь далеко идущие последствия для будущих направлений исследований и практики. Во-первых, это будет означать, что применяемые в настоящее время антипсихотики, действующие на уровне D₂-рецепторов, не лечат первичные нарушения, а направлены на ликвидацию их последствий. Во-вторых, они даже могут парадоксально усиливать первичные нарушения, так как блокада пресинаптических D₂-рецепторов приводит к компенсаторному усилению синтеза дофамина, что было показано в исследовании у пациентов, которые годами принимали антипсихотики (S. McGowan et al., 2004). Это может объяснять, почему после отмены лечения быстро наступает рецидив, и симптоматика рецидива выражена еще сильнее, чем при раннем психотическом опыте. Таким образом, гипотеза подводит к поиску лекарственных препаратов, которые бы действовали непосредственно или опосредованно на пресинаптический метаболизм дофамина как первичную причину психоза.

Можно ли опровергнуть дофаминовую гипотезу?

Авторы третьей версии (O.D. Howes и S. Kapur) допускают такую возможность, если окажется, что вся совокупность данных ПЭТ и ОФЭКТ-исследований о роли дофаминергической системы при шизофрении является артефактом несовершенных технологий непрямого подсчета количества дофамина. Однако, учитывая воспроизводимость независимых исследований, это уже маловероятно. Более вероятен другой путь опровержения, если будет доказано, что препараты с альтернативными механизмами действия лечат психоз без прямого вмешательства в дофаминергическую систему. А наработки в этом направлении уже есть, в разных фазах клинических исследований находятся агонисты глутаматных рецепторов mGlu2/3 (S.T. Patil, 2007), агонисты глицинового сайта NMDA-рецепторов D-циклосерин, D-серин (J.T. Coyle et al., 2004), ингибитор транспортера глицина саркозин (G. Tsai et al., 2004), которые продемонстрировали обнадеживающие результаты.

Выводы и перспективы

Скорее всего, дофаминовая гипотеза шизофрении останется центральной в представлениях о происхождении данного заболевания, получит дальнейшее развитие и будет пересматриваться с учетом результатов новых исследований роли дофамина. В частности, предстоит выяснить, как генетические и средовые факторы взаимодействуют между собой, и от чего зависит результирующая дофаминовая дисфункция. Разработка и испытание новых препаратов, которые могли бы напрямую влиять на пресинаптическую дофаминергическую функцию, будет логичным продолжением исследований в пользу идеи финального общего дофаминового пути развития психоза при шизофрении. Накопленные доказательства указывают на то, что множественные независимые генетические и средовые факторы могут взаимодействовать между собой и приводить к дофаминовой дисфункции. Но сегодня уже очевидно, что дофаминовую гипотезу нельзя развивать изолированно от изучения других нейротрансмиттерных аномалий. Задача будущих исследований — изучить механизмы этих взаимодействий и их роль в сложном многофакторном патогенезе шизофрении.

Подготовила **Елена Молчанова**



Д.В. Русланов, к.м.н., кафедра фізического виховання Харківської академії дизайну і мистецтв

ПСИХОАНАЛІЗ

Часть 1: подземелья подсознания

Глядя на его беспутную жизнь, поневоле воскликнешь:
«Какие же химеры властвуют в его подсознании!»

Писать о психоанализе одновременно и легко, и сложно. Легко, поскольку литературы по данному предмету более чем достаточно; сложно, поскольку все следует обобщить и подать в сжатом, но понятном виде. Пропустим исторический экскурс и вынесем за рамки то, что со временем утратило былую актуальность. Отметим одно: наиболее значимым результатом исследователей психоаналитического направления является не столько сложная и неоднозначная в плане эффективности практика, сколько солидные теоретические наработки, чрезвычайно ценные для глубинного понимания психологии человека.

Определение

По форме психоанализ представляет собой, с одной стороны, спонтанные рассказы клиента о своей жизни и текущих переживаниях, с другой — трактовку этих рассказов психотерапевтом. По сути, это попытка связать значимые события прошлого (как правило, детства), давно забытые воспоминания с текущими проблемами, осмысление пережитого глазами взрослого человека, осознание подспудной мотивации своего поведения, причины проблем в человеческих взаимоотношениях. Как видим, задача далеко не легкая и, увы, не всегда решаемая априори по многим причинам, в том числе из-за несовершенства наших знаний о психологии.

Базовые положения

Основоположником психоаналитического направления является Зигмунд Фрейд. Его последователи: К. Юнг, А. Адлер и другие отказались от ряда акцентов и преувеличений З. Фрейда, прежде всего связанных с фактором секса, и внесли много нового. Термин «психоанализ» в последние годы все чаще заменяют другим — психодинамическая терапия. Остроумно подмечено: за годы существования первоначальная фрейдовская концепция претерпела такую трансформацию, что ее создатель вряд ли признал бы в современном психоанализе свое детище. В качестве самостоятельного метода психоанализ распространен в основном в англоязычных странах, однако теоретическими наработками психоанализа с успехом пользуются все психологи.

Углубимся в азы теории, немного скучной, но крайне необходимой, если подходить к работе профессионально.

В основе психоанализа лежит понимание законов работы человеческой психики, прежде всего, подсознания. Простейшую модель человеческой психики удобно представить в виде трехступенчатой пирамиды.

Массивное основание пирамиды соответствует так называемому бессознательному, не поддающемуся осознанию. Сюда относят автоматизированные психические процессы, позволяющие человеческому организму передвигаться, чихать, моргать на раздражители и т.п.; это — рефлексy в чистом виде. Бессознательные процессы явно связаны с феноменом генной передачи наследственности.

Маленькая верхушка пирамиды — рациональное сознание индивида: то, как мы понимаем, мыслим и выражаем словами окружающую реальность и свои переживания. Гипотетически, чем личность взрослее и разумней, тем этот слой объемней.

Средней частью пирамиды является так называемое подсознание, иначе — подсознательное. Стоит уточнить, что в оригинале З. Фрейда вместо подсознания фигурировал иной термин — «бессознательное», а у его последователя К. Юнга — «тенивое сознание».

Подсознание уместно назвать опытом человека, отправленным в архив, отчасти — за ненадобностью, отчасти — по принципу: с глаз долой. Часть подсознания ярко ассоциируется с кладбищем переживаний, где среди ухоженных могил можно нередко встретить английские шкафы со скелетами. И подсознание, и бессознательное не изолированы от обычного сознания, какие-то информационные потоки между слоями, конечно же, всегда имеют место, и именно их исследует психоанализ.

Чтобы понять, почему понятие подсознания занимает центральное место в концепции психоанализа, обратимся к рассмотрению универсальных механизмов работы человеческой психики с информацией.

С момента рождения наше понимание себя и окружающего мира формируется с участием единого универсального механизма — интроекции. Интроекция подразумевает прямое, без осознания и контроля разума, включение в структуру «я» элементов информации внешнего мира. Иными словами, речь идет о безоговорочном полном слиянии с чужими

взглядами, установками, моделями поведения, и слепок этого опыта намертво откладывается в подсознании. Поясним это проще. Рождаясь, ребенок не имеет в своем активе ничего, кроме бессознательных процессов. Руководствуясь ими, маленькое существо каким-то образом выделяет из окружающей среды лидеров (с каждой новой ситуацией эти лидеры могут меняться) и воспринимает их поведение за образец, которому нужно неукоснительно следовать, дабы выжить. Таким образом, большая часть информации, полученной индивидом в детстве (в семье), воспринимается им слепо, автоматически, в качестве объективной реальности, хотя, естественно, таковой не является. Критический анализ и синтез отсутствуют. Происходит «встраивание» чужеродной информации в структуру собственного мировоззрения и мировосприятия. Мозг впитывает в себя, как губка, чужие знания, априори полностью доверяя им. Человек автоматически принимает в качестве своих личных норм ценности и нормы других.

Феномен интроекции сцеплен с памятью, своего рода архиватором опыта. Для личности опыт — это установление и закрепление в сознании разнородных связей между ощущениями (тактильными, зрительными, вкусовыми, обонятельными, звуковыми, интуитивными) и ситуациями. Передача опыта в склад памяти сопровождается одновременным удалением такового с «рабочего стола» нашего сознания, очищением, освобождением оперативной памяти; согласитесь, это весьма рационально. Именно поэтому архив, в котором складированы картинки-образы пережитого, довольно точно называют подсознанием. Приведем пример. В детстве субъекта повторялись ситуации, когда горячо любимая мама надевала яркое желтое платье и душилась пряными духами. Именно тогда к ним в дом заходили незнакомые мужчины и уводили маму с собой, оставляя ребенка одного, наедине со своими страхами. Став взрослым, субъект органически не переносит желтые цвета и пряные женские парфюмы и не знает почему.

С каждым новым опытом личность формирует либо совершенствует модели поведения, выражаясь компьютерными терминами — мини-программы, утилиты, драйверы. Осознание любого опыта означает отнесение его или к готовой (интроективно усвоенной) схеме, или к новой (придуманной самой личностью) категории. Каждый образ опыта уникален по-своему; в числе других он встраивается и бетонирует практически неприступную стену обороны Эго-сознания личности.

Поскольку получение опыта всегда сопровождается эмоциями — либо позитивными, либо негативными, то и результат опыта осознается личностью, соответственно, либо как позитивный (правильный), либо как болезненный (негативный). Освоенный и уже потерявший актуальность опыт психика отправляет в подвалы памяти, в архив, в наше подсознание. При необходимости сознание вновь обращается к памяти, извлекая оттуда записанные ранее утилиты, драйвера, образцы нашего поведения. Подчеркнем, это возможно при условии, что память восстановит образ опыта. Увы, это случается не всегда, ведь неотъемлемое свойство памяти — умение забывать!

Известно, что со временем все модели миропонимания и поведения устаревают и требуют обновления. Каждый опыт нуждается в переосмыслении. Однако как отказаться от тех имеющихся образов мира и программ поведения, которые изначально интроективно признаны правильными, иными словами, если на обновление наложен внутренний запрет, табу? Или как обновить то, о чем личность забыла?

Налицо противоречие; отсюда, как результат — возникновение некоего внутреннего (психологического) конфликта. В большинстве случаев конфликт решается позитивно, индивид признает: «Да, я был неправ и, клянусь богами, так больше не буду поступать». Если же конфликт не решается, то в жизни индивида возникают проблемы, заставляющие субъекта увлекаться алкоголем, глотать антидепрессанты, пускаться в загул либо отправляться на поиски психотерапевта.



Д.В. Русланов

Подведем краткий итог. Фундаментальным механизмом всей системы формирования личности и ее «эго» является первичная интроекция настойчиво предлагаемой информации с последующей вторичной коррекцией усвоенного, соотносясь с собственным итоговым опытом. Опыт личности представляет собой интегральную сумму, сжатый и достаточно устойчивый комплекс впечатлений, включающий в себя связку: ситуацию вызова — конкретную модель демонстрируемого поведения — полученный результат, ментальный анализ и синтез ситуации, наконец, коррекцию стратегии поведения при возникновении аналогичных жизненных коллизий. Юное мировоззрение индивида, его представления о жизни, его взгляды на окружающую действительность представляют, по сути, сплошную интроекцию (чужое мнение!), не более. Вначале ребенок слепо следует усвоенным интроективным установкам; со временем глубинная программа развития личности и суровая действительность жизни общества требуют пересмотра старых взглядов.

На ранних этапах развития личности феномен интроекции, безусловно, способствует интеграции индивида в социальную среду и повышает выживаемость человеческого рода в целом. Именно так формируется ядро личности, или «эго». Однако в дальнейшем интроективная информация нередко становится тормозом на пути развития личности. Последняя может подсознательно ощущать это в виде дискомфорта, смутения, потребности что-то делать, наконец, интуитивного понимания необходимости внутренней трансформации. Пусковым элементом самокоррекции выступает осознание необходимости внутренних изменений; именно в этот момент зачастую возникает настоящий конфликт между сознанием и теми интроективными установками, которые хранятся в подсознании! Проблема ясна, однако как ее все-таки решить? Казалось бы, путь очевиден: нарушить табу на пересмотр интроекции и не спеша, вдумчиво еще раз осмыслить адекватность интроективных установок в условиях новых реалий современной жизни. Увы, не все так просто, ведь большую часть интроективных, а также особо неприятных впечатлений личность в свое время надежно упрятала в подвалы подсознания, о чем впоследствии благополучно забыла. Забыть — забыла, но не избавилась от их влияния на свое поведение. Что есть широко известный комплекс неполноценности? Ни что иное, как «похороненный» опыт, сцепленный всегда с неприятными, болезненными для личности впечатлениями.

Игры мышления и подсознания

В какие логические игры-головоломки играет наше мышление, дабы обеспечить комфортную жизнь личности с ее чувствительным Эго?

Условно есть два пути архивирования опыта в подсознании. Опыт, усвоенный правильно, приемлемый для личности и адекватный применительно к социуму, безболезненно отправляется в архив, в секцию правильных программ подсознания; оттуда он извлекается обратно в сознание легко. А вот от опыта, связанного с неверным поведением, болезненного, того, что сопровождается снижением самооценки, личность старается избавиться всеми правдами и неправдами, желательно навсегда. Для этого в психике заложен ряд механизмов так называемой Эго-защиты. Такая защита направлена на сохранение неизменной структуры ядра личности — показателя и залога достигнутого успеха в развитии. Общий прием — смягчение воздействия травмирующих психику факторов, в идеале — их полное устранение. Существование Эго-защиты эволюционно оправдано; вместе с тем Эго-защита нередко служит оправданием неверной линии поведения конкретного индивида. Лишь осознание абсолютной необходимости внутренних изменений приводит в конце концов к адекватной трансформации «эго».

Механізми Еґо-захисти. Из числа известных психологических механизмов Еґо-захисти наибольшее значение имеют, пожалуй, следующие: рационализация, вытеснение, реактивное образование, регрессия, проекция, идентификация, замещение, фрустрация, избегание (рис.). Рассмотрим подробнее каждый из них.



Рис. Механізми Еґо-захисти

Рационализация. Под рационализацией понимают логическое объяснение, точнее — оправдание своего поведения и его мотивов. Индивид делает это с полной внутренней убежденностью в своей правоте, основанной на кондовых интроективных установках. В рационализации нет места иррациональной Истине, на понимание которой толкает интуиция. В случае рационализации любое оправдание на самом деле противоречит действительности. Логически выстроенная версия является профанацией, поверхностным видением, искажением и извращением сути Истины. Истинные мотивы не осознаются, поскольку неосознанной целью рационализации является снятие ответственности с себя и перенесение ее на обстоятельства и других людей. Все объяснения можно свести к простой формуле «потому что, потому...». Для тех, кто помнит математику или разбирается в программировании, такая формула сродни циклической ссылке — возвращает вновь и вновь к начальному послы. Рационализация призвана примирить несоответствие внутреннего мировосприятия (прежде всего, самого себя) со складывающимися проблемными обстоятельствами. Выдающийся исследователь психологии К. Кастанеда использовал для рационализации термин «индуглирование», не только подчеркивая в контексте оправдание своих действий и своего нынешнего поведения, но и ставя акцент на подсознательном оправдании повторения таких поступков в будущем.

Таким образом, при рационализации речь не идет о сколько-нибудь осознанном обмане со стороны индивида. Неверное видение индивидом ситуации поддерживается или изначально (интроективно) неверными послысками, или их неправильной трактовкой. Классическая иллюстрация рационализации — басня о зеленом винограде. Напомним, в ней рассказывается о лисе, которая, пытаясь добраться до винограда, пострадала, но так и не сумела его достать. Щадя свое самолюбие, лиса оправдала неудачу ничемностью цели, мол, «виноград зелен».

В принципе, рационализация представляет отработанные и устаревшие (регрессивные) программы развития. С этим приемом «игры» сознания, примирения сознания с подсознанием сталкивается каждый индивид на своем жизненном пути. Да, на каком-то определенном этапе полученный опыт был своевременен и полезен. Но жизнь не стоит на месте. Ситуации каждый раз меняются, настоятельно требуя новых, более совершенных моделей поведения. Цепляние разума за консервативные устои и догмы, безусловно, мешает личностному росту.

В случаях рационализации изменить мировоззрение и линию поведения можно тремя способами. Первый — апелляция к новому авторитету. По сути, это вариант слепой веры, которая означает новую интроекцию. Второй — опираться на факты; по сути, вариант новой рационализации. Третий, наилучший вариант, встречается редко. Он предполагает неординарное изменение сознания — через достижение инсайта (что предполагает отдельное пояснение).

И последнее. Феномен рационализации универсален и всегда в той или иной мере имеет место при любой иной форме Еґо-захисти.

Вытеснение. Вытеснение, или подавление, заключается в изгнании травмирующих моментов из сознания в область подсознания. Речь идет о поэтапном механизме отрицания сознанием очевидных, но травмирующих сознание вещей. Механизм прост: вначале закрываешь глаза и стараешься не вспоминать, потом перестаешь вспоминать и, наконец, начисто отрицаешь имевший место неприятный для «эго» факт. Для такого отрицания типична формула «нет, потому что... нет!».

В практической работе подозрение на существование вытесненного, ранее пережитого негативного опыта должно вызывать слишком быстрое отрицание любого утверждения о возможной психотравме. Индивид делает это поспешно, без раздумий, как бы автоматически. Стандартный ответ в таких случаях: «Нет, этого не может быть».

Такие слова заставляют предполагать глубокое залегание проблемы. Если же негативный опыт находится на поверхности подсознания и неявно бережит душу хозяина, в поведении индивида четко просматриваются попытки банального ухода от больной темы.

Вытесненный в подсознание негативный опыт, иначе называемый комплексом неполноценности, содержит травмирующие психику факторы. В этой ситуации чрезвычайно важно то, что, несмотря на неосознанность, негатив по-прежнему продолжает пагубно влиять на комфортность мироощущения и поведение личности. Вытесненные переживания проявляются в сновидениях, оговорках, забывчивости, непроизвольных «нечаянных» действиях. На присутствие комплекса неполноценности намекает ситуация, отражаемая известной поговоркой: «Правда глаза колет».

Напомним, обмен информацией между сознанием и подсознанием носит двусторонний характер. Процесс, обратный вытеснению, иными словами, осознание травмирующего опыта, носит название «извлечение».

Механизм вытеснения обычно присутствует в качестве первичного составляющего компонента в других защитных механизмах, например, реактивного образования.

Реактивное образование. Это достаточно распространенный механизм нейтрализации негативного опыта. Вместо ушедших в подсознание травматичных воспоминаний формируется зеркальная антипрограмма в виде противоположно направленных мыслей и/или поступков. Человек совершает действие, являющееся полной противоположностью тех импульсов, существование которых он панически боится признать. К примеру: испытав в детстве страх к огню, человек обожает петарды или выбирает профессию пожарника; получив первый сексуальный опыт с насилием, женщина в последующем стремится повторить его вновь и вновь, получая удовольствие только с элементами болевых форм.

Регрессия. Регрессия, или инфантилизация, подразумевает возврат на более ранние уровни развития. Индивид начинает вести себя немного по-детски. Подсознательно он повторяет запомнившуюся примитивную модель поведения, которая когда-то, давным-давно, уже оправдала себя, поскольку в той ситуации индивид почувствовал себя вполне защищенным и спокойным. В последующем, прибегая к регрессии, он неосознанно стремится добиться того же ощущения безопасности. Классический пример: в стрессовой ситуации люди неосознанно принимают так называемую утробную позу зародыша. Человек подтягивает колени к подбородку и обнимает их руками, сворачиваясь в клубок. Повторение позы зародыша само по себе приносит успокоение. Регрессия создает иллюзию снятия с себя ответственности за решение своих проблем благодаря привычной позиции «маленького малыша». К сожалению, саму проблему это никак не решает.

Регрессивное поведение часто используют осознанно, в групповых формах тренинга. Такой прием возвращает утраченную детскую непосредственность; при этом снимаются психологические барьеры межличностного общения, а в памяти воскрешаются ключевые ситуации.

Проекция. Проекция (англ. projection — перенос, трансфер) заключается в переносе на других лиц собственных переживаний (состояний, черт характера). Окружающим приписывают характеристики, которые на самом деле отражают личные проблемы. В основе феномена лежит вынужденно оправданный механизм защиты. Поскольку комплексы неполноценности носят травмирующий характер, личность, с одной стороны, «стирает» из своего сознания травматичные переживания, а с другой — проявляет повышенную, вплоть до патологической, восприимчивость к таким проявлениям у других. Раны внутри себя легче обнаружить на лицах других. Именно поэтому человек склонен обвинять других в том, в чем имеет проблемы сам. Можно сказать, суть проекции проявляется в тенденции переложить ответственность за процессы, происходящие внутри «я», на окружающий мир. К примеру, конфликтный человек подозревает всех во враждебном к нему отношении, лживый — видит во всем лживость других и т.п. Естественно, что такая позиция мешает увидеть реальную проблему в себе и в других и, соответственно, вместо ее решения приводит к обратному — усугублению кризиса.

Проекция, как и иные механизмы, с одной стороны, избавляет индивида от осознания, принятия и изживания (так называемой проработки) болезненных факторов, с другой — внутренне оправдывает его неверную линию поведения. Можно сказать, тактическая победа ведет к стратегической ошибке.

Элемент проекции, равно как и элемент рационализации, присутствует в жизни любого человека, в том числе в работе психоаналитика. Такое явление получило название феномена контрпереноса (частного случая проекции). Под контрпереносом понимают ответ психики самого психолога на обнаруженные проективные проявления пациента. Суть контрпереноса — в личных переживаниях психолога в связи с выявленной проекцией. Формируется цепочка: перенос — контрперенос. Отслеживание собственных переживаний позволяет психологу лучше разобраться в чужих проблемах. Так он уменьшает степень своего субъективизма

в видении проблемы пациента и приобретает неоценимый опыт. Немного перефразируя тонкое замечание по этому поводу Авессалома Подводного: общение с первым клиентом сталкивает психолога в первую очередь со своими собственными проблемами.

Идентификация. Феномен идентификации, а лучше сказать — причастности, тесно переплетен с феноменом интроекции. Происходит отождествление своей маски с некой более могущественной социальной и личностно-значимой инстанцией, чем собственная личность. В роли инстанции могут выступать: вначале — родитель или бабушка, затем — вождь, видный деятель, музыкант, даже некое сообщество лиц, объединенных общей идеей (например, «рокеры»), одним словом — Идеальный Лидер, Бог. При этом понимание Авторитета, его важности и значительности во многом интроективно! Причастность к Авторитету формирует в личности маску-ощущение своей сверхзначимости. Чувство собственной неполноценности замещается образом причастности к значимой социальной роли, раздуванием капюшона кобры Еґо; таким способом формируется извращенное самоутверждение личности. С формальной стороны идентификация представляет собой обратно направленную проекцию (от другого объекта на себя). В экзотерической трактовке при идентификации происходит подключение индивида к более мощному архетипу, который и обеспечивает его защиту.

Замещение. Замещение подразумевает неосознанную замену проблемного объекта на иной, подвластный, доступный и управляемый, на котором можно разрядиться, выместить накопившуюся эмоциональную энергию. Механизм замещения выражен расхожей фразой: «перевод стрелок». В принципе, замещение представляет собой частный вариант феномена проекции. Нередко в схеме замещения задействован принцип «виноват кто-то другой, но не я». Например, не смея выразить свои отрицательные чувства по отношению к начальнику (боязнь санкций, последствий), человек приходит домой и вымещает досаду и раздражение на супруге. Или: не имея семьи, одинокие лица часто делают объектом своей любви домашних животных. Вариантом замещения является **сублимация**, при которой негативная для психики агрессивная энергия направляется в русло социально приемлемой деятельности, например, в творчество, искусство, спорт и т.д. По сути, сублимация представляет полезную форму замещения, особенно с точки зрения общества. Еще одним вариантом замещения считается **компенсация**. Компенсация подразумевает усиленную целенаправленную работу, неординарное развитие неких личностных качеств и навыков как способ забыть о своих внутренних проблемах, своей внутренней неполноценности. Социальные достижения ведут к социальному признанию и повышению самооценки. Например, физически слабый подросток начинает усиленно заниматься спортом и достигает заметных успехов; окружающие единодушно отмечают его высокую уверенность и появление фактора самодостаточности.

Фрустрация. Фрустрация (англ. frustration — расстройство планов, крушение надежд) подразумевает состояние сильной неудовлетворенности, которое возникает в ситуациях срыва ожиданий и крушения надежд. Ситуации фрустрации всегда являются для организма стрессом. Они сопровождаются психической и психофизической напряженностью, нередко приводя к депрессивным состояниям. Фрустрация — это всегда страдание. Степень переживаний зависит в первую очередь от личностных качеств. Когда внутренняя буря эмоций становится практически непереносимой, происходит разряд яркого неуправляемого аффекта (взрыва эмоций). Феномен фрустрации по сравнению с иными механизмами Еґо-захисти сопровождается наибольшей степенью разрушения психики и физического тела индивида. Строго говоря, фрустрацию правильнее рассматривать как стандартную модель ущербного поведения, явно указывающую на ошибку осознания опыта.

Избегание. Избегание (изоляция), или уход «в себя». В психоаналитическом направлении вместо избегания используют термин «эскапизм». Это не только практика игнорирования адекватно-необходимого действия, но и уход от проблемной ситуации вообще. Такие действия внешне очень заметны. Избегание может сопровождаться рационализацией. Например, индивид, будучи неспособным эмоционально оторваться от проблемы, уходит от нее в другую ситуацию. Оправдание явно надумано: мол, другая проблема является более важной и требует первоочередного внимания. Уход «в себя» способствует отмежеванию от внешних агрессивных факторов. В замкнутой сфере маленького мира «я» путем исключения «пятна реальности» создается псевдоподобие истинного комфорта.

В качестве заключения отметим: в повторяющихся проблемных ситуациях всегда происходит глубинный конфликт между регрессивной (устаревшей) моделью поведения и правильным выбором. Решение конфликта для самого субъекта непредсказуемо. Иногда побеждает старая модель, иногда происходит выбор нового, адекватного решения. Это — весы, чашу которых может перевесить порой всего одно точное слово психоаналитика.



Прамістар

прамірацетам

**НООТРОП з АНТИДЕПРЕСИВНИМ ефектом
БЕЗ протипоказань при АГ, ІХС, ЦД, СН^{1,2}**



**По 1 таб.
2 рази на день²**

- **Довготривала та короткочасна пам'ять¹**
- **Концентрація уваги та здатність до навчання²**
- **Підвищення контрольованості лікування¹**
- **Стала безпечність при тривалому застосуванні¹**
- **Антидепресивна дія та задоволеність результатами лікування пацієнта^{1,2}**

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

Прамістар. Виробник: КОСМО С.п.А., Віа К. Коломбо 1, 20020 Лайнате, Італія. Представник виробника в Україні – компанія «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропні засоби. Код АТС N06 ВХ16.

Рекомендоване дозування: по 1 таблетці двічі на добу. Клінічно значимий ефект може очікуватися не раніше як після 4-8 тижнів лікування. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги; розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Крововилив у мозок. Тяжка ниркова недостатність. Печінкова недостатність. Періоди вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у ділянці шлунка, анорексія. Застосовувати у дітей не рекомендується через відсутність даних. Категорія відпуску. За рецептом.

Детальна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних ефектів вказані в інструкції для медичного застосування препарату Прамістар №382 від 25.06.2015.

1. Бурчинский С.Г. Концепция множественной селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата // Новости медицины и фармации // №1(525) -2015, стр. 3-5.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Прамістар №382 від 25.06.2015.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Виробник: Космо С.п.А.Італія.

Адреса: Віа К. Коломбо 1, 20020, Лайнате, Італія.

Представник виробника в Україні – компанія «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

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

UA_PRA-05-2015_V1_Poster. Затв. до друку 09.10.2015.