



Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



№ 2 (57)
травень 2021 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633



Кандидат медицинских наук

Дмитрий Русланов

Психотерапия
депрессии:
заметки на полях

Читайте на сторінці 19



Кандидатка медичних наук

Світлана Якимович

Актуальні питання
імунопрофілактики
пацієнтів зі спінальною
м'язовою атрофією

Читайте на сторінці 25



Доктор медичних наук,
професор

Олег Чабан

Порушення сну:
сучасні безпечні
та ефективні
методи корекції

Читайте на сторінці 29



Докторка медичних наук,
професорка

Наталія Марута

Принципи лікування
депресії та новітні
можливості сучасних
антидепресантів

Читайте на сторінці 30



Доктор медичних наук,
професор

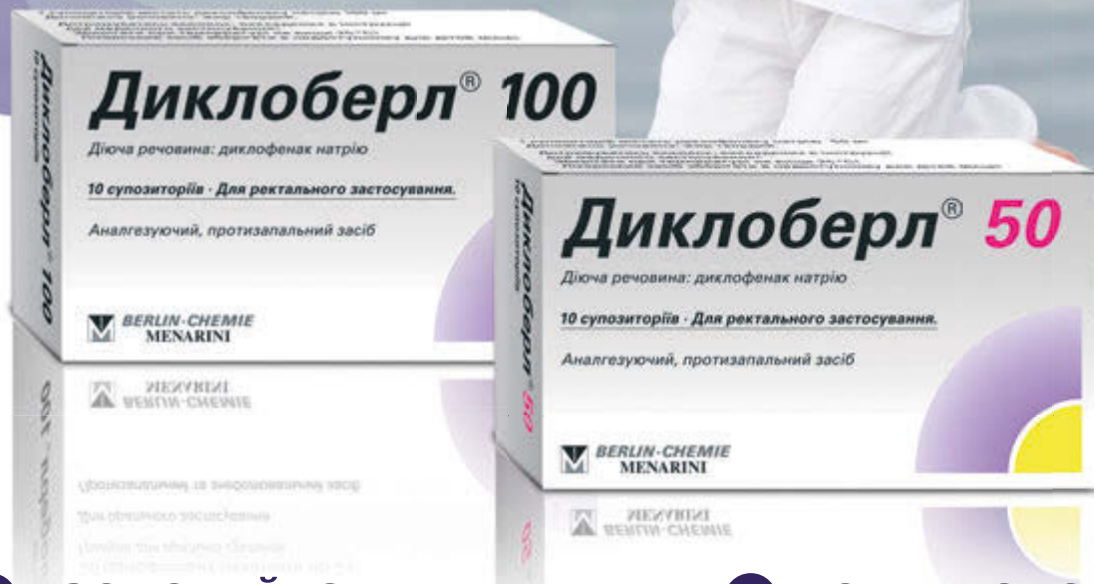
Михайло Орос

Тривожний розлад:
сучасний погляд
на медикаментозне
лікування
та психотерапевтичну
корекцію кризів призму
доказової медицини

Читайте на сторінці 49

Диклоберл[®]

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ¹



✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²

✓ ТОРПЕДОПОДІБНІ
СУПОЗИТОРІЇ³

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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад:** Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасулобових м'язів тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингитонзиліті, отиті.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені в розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Гостра виразка шлунка або кишечника, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак. Проктит.**Специфічне застосування та дози.**

Диклоберл[®] супозиторії 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у прямий кишкового глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл[®] 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменорей добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інші.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл[®] супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236). Перед призначенням обов'яз-

ково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Виробник.** Диклоберл[®] супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/02/02, № UA/9701/02/02. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами розробного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

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

3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл[®] супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236).

UA-DIC-02-2020-V1-Visual. Затверджено 03.03.2020



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Прамістар

прамірацетам

**НООТРОП з АНТИДЕПРЕСИВНИМ ефектом
БЕЗ протипоказань при АГ, ІХС, ЦД, СН²**



**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. Прамірацетам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропні засоби. Код АТХ N06B X16. **Рекомендоване дозування:** по 1 таблетці двічі на добу. Клінічно значущий ефект можна очікувати не раніше 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 та інше. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у ділянці шлунка, погіршення апетиту та інше. Застосовувати у дітей не рекомендується через відсутність даних. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Прамістар №1250 від 26.05.2020.

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 №1250 від 26.05.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Виробник: КОСМО С.П.А. Італія.
Адреса: Via К. Коломбо 1 - 20020 Лайнате (MI), Італія
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹

Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴



Швидка дія^{4,5,*}



№1 у Німеччині²



Ефективніший
за бетагістин та
інші препарати⁴



Добре
переноситься^{3,4}



По



1 таб.

3 рази на день¹



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017

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

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

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

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

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

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

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

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

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

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

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

UA_Arl-01-2020_V1_Poster. Затверджено 03.04.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

АТИПОВИЙ АНТИПСИХОТИЧНИЙ ЗАСІБ У НОВІЙ ОРОДИСПЕРСНІЙ ФОРМІ ДЛЯ ТРИВАЛОГО КОНТРОЛЮ ШИЗОФРЕНІЇ¹

МІНТЕГРА

Aripiprazole



ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ⁷

МИСТЕЦТВО ПРИЙНЯТТЯ ГНУЧКИХ РІШЕНЬ, ЩО ПОКРАЩУЮТЬ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ⁸

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мінтегра. 2. Keating D, McWilliams S, Schneider I, et al. //BMJOpen 2017; 7: e013881. 3. Huhn M. et al.//Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939-951. 4. Shin et al. Translational Psychiatry (2018) 8:87 Ta Maat A. et al.//2014 Apr; 24(4): 575-84. 5. Pillinger T. et al. Lancet Psychiatry. 2020 Jan;7(1):64-77. 6. Мається на увазі можливість застосування в комбінації з клозапіном згідно Srisurapanont M. et al. // Journal of Psychiatric Research 62 (2015). 7. Реєстраційне досьє лікарського засобу Мінтегра. 8. Мається на увазі можливість комбінованої терапії та сприятливий профіль безпеки арипіпразолу.

Мінтегра (Mintegra) РП UA/18061/01/01; UA/18061/01/02; UA/18061/01/03

Діюча речовина: aripiprazole; 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг, або 30 мг. **Фармакодинаміка. Механізм дії.** Терапевтична дія арипіпразолу в лікуванні шизофренії та біполярного розладу I типу обумовлена комбінацією часткового агонізму щодо D2-дофамінових і 5-HT_{1A}-серотонінових рецепторів, а також антагонізмом щодо 5-HT_{2A}-серотонінових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, крім підтипів дофаміну і серотоніну, може пояснювати деякі інші клінічні ефекти арипіпразолу. **Шизофренія.** Арипіпразол є ефективним у підтриманні клінічного покращення під час продовження терапії у дорослих пацієнтів, які показали початкову відповідь на лікування. **Збільшення маси тіла.** Встановлено, що арипіпразол не викликає клінічно значущого збільшення маси тіла. **Показники ліпідів.** Арипіпразол не викликає клінічно значущих змін у загальному рівні вмісту холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). **Пролактин.** Поширення гіперпролактинемії або збільшення пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом (0,3 %), були подібними до плацебо (0,2 %). **Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі I типу.** Арипіпразол продемонстрував кращу ефективність порівняно з плацебо у зменшенні маніакальних симптомів понад 3 тижнів. **Показання.** Лікування шизофренії у дорослих. Лікування маніакальних епізодів середнього та тяжкого ступенів при біполярному розладі I типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та відповідали на лікування арипіпразолом. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до арипіпразолу або до будь-якого іншого компонента, що входить до складу лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетку слід покласти на язик, де вона швидко диспергується в слині. Як альтернатива, таблетку можна диспергувати у воді та випити отриману суспензію. **Дорослі. Шизофренія:** рекомендована початкова доза становить 10 або 15 мг 1 раз на добу, підтримуюча доза – 15 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг. **Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу:** рекомендована початкова доза становить 15 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Для окремих пацієнтів може бути ефективним підвищення дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг. **Діти.** Лікарський засіб не застосовується дітям, оскільки неможливо забезпечити початкову дозу згідно схеми лікування. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були акатизія і нудота. З боку **нервової системи:** часто – акатизія, екстрапірамідні розлади, тремор, головний біль, седация, сонливість, запаморочення; нечасто – дистонія, пізня дискінезія; невідомо – ЗНС, конвульсії *grand mal*, серотоніновий синдром, порушення мовлення. З боку **психіки:** часто – безсоння, тривожність, занепокоєння; нечасто – депресія, гіперсексуальність; невідомо – суїцидальні спроби, суїцидальні думки та суїцид, патологічна ігromанія, розлади імпульсного контролю, компульсивне переїдання, непереборний потяг до покупок, дромоманія, агресія, ажитація, нервозність. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Виробник.** Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармасьютікал Продактс С.А. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** П.О. Бокс 3012 Ларіса Індастріал Ареа, Ларіса, 41004, Греція.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МІСТИТЬСЯ В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ



Нові можливості лікування шизофренії: від гострого психозу до соціальної адаптації та професійної інтеграції

Шизофренія – одне з найпоширеніших і тяжких психічних захворювань, що суттєво знижує якість життя пацієнтів, їхніх родичів та опікунів. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі близько 20 млн людей страждають на шизофренію. Ранній дебют, прогресивний перебіг та стійкі психічні порушення при шизофренії призводять до ранньої інвалідизації хворих, втрати працездатності та соціальної адаптації. В осіб із шизофренією ризик смерті, зокрема внаслідок самогубства, у 2-3 рази вищий, ніж у загальній популяції. Водночас ефективне, безперервне та своєчасне лікування шизофренії асоційоване з суттєвим поліпшенням якості життя та виживаності хворих. Актуальним аспектам терапії шизофренії з точки зору доказової медицини та новітніх спостережень був присвячений вебінар із міжнародною участю «Нові горизонти в лікуванні шизофренії», який відбувся 20 квітня 2021 р. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповідей, що прозвучали в межах заходу.

Нові горизонти в терапії шизофренії

Із доповіддю «Нові горизонти в лікуванні шизофренії» виступив один із найчастіше цитованих науковців у галузі світової психіатрії, д. мед. н., професор медицини та молекулярної медицини Медичної школи Доналда та Барбари Цукер у Хофстра/Нортвелл (Нью-Йорк, США), професор кафедри дитячої та підліткової психіатрії медичного університету Шаріте (Берлін, Німеччина) **Крістоф У. Коррелл**. Він зазначив, що шизофренія – це психічне захворювання, яке характеризується наявністю так званих позитивних (галюцинації, маячення, розлади мислення, збуджуваність, ворожість тощо) та негативних симптомів розладу психіки (зниження емоційного сприйняття та реагування, алогія, ангедонія, відсутність мотивації, асоціальність тощо). Також при шизофренії можуть спостерігатися рухові порушення (моторна затримка, дискінезії, скутість, проблеми з координацією), афективні симптоми (депресія, тривожність, суїцидальність) та розлади когнітивної сфери (уваги, пам'яті, швидкості обробки інформації та ін.).

Згідно з даними J.A. Solomon et al. (2012), шизофренія є одним із найтяжчих інвалідизувальних захворювань, що за своїм тягарем перевищує онкопатологію, інсульт, втрату обох рук або ніг. Такий високий тягар шизофренії пов'язаний з її дебютом у молодому працездатному віці та ураженням ключової якості людини – здорової психіки.

Здавна лікування шизофренії було спрямоване переважно на усунення позитивних симптомів. Проте шизофренія – захворювання з різнобічним ураженням психіки. Доповідач підкреслив, що терапія повинна принаймні не погіршувати негативних симптомів. Останнє часто має місце за надмірного блокування дофаміну при інтенсивній терапії пацієнта, що спостерігається при застосуванні антипсихотичних препаратів першого покоління. Це, своєю чергою, може спричинити появу вторинних негативних симптомів та когнітивних порушень.

В осіб із шизофренією протягом перших п'яти років після діагностування захворювання часто розвиваються депресія та суїцидальні думки. Депресія може знижувати якість життя пацієнтів навіть більше, ніж залишкові позитивні чи негативні симптоми шизофренії. Саме тому важливо, щоб антипсихотичний препарат, який застосовують при лікуванні даного захворювання, чинив антидепресивну дію та коригував не лише позитивні, але й негативні симптоми шизофренії.

Цілі та виклики у лікуванні шизофренії

Нині наявні п'ять антипсихотиків з антидепресивною дією, що схвалені для лікування монополярної та біполярної депресії: кветіапін, арипіпразол, брекспіпразол, карипразин та луразидон.

За останні 60 років відбувся зсув у цілях лікування шизофренії. До 1950-х рр. вони зводилися до введення пацієнтів у стан інсулінової коми та застосування електросудомної терапії (ECT). У 1950-х рр. були розроблені перші антипсихотичні засоби – препарати першого покоління, які впливали на позитивні симптоми шизофренії, проте через надмірне блокування дофаміну характеризувалися виразними побічними ефектами. З появою у 1990-х рр. антипсихотиків другого покоління з'явилася можливість поліпшити профіль безпеки та зменшити побічні прояви терапії, не викликаючи розвиток вторинних негативних симптомів та когнітивної дисфункції. Водночас перші представники антипсихотиків другого покоління відрізнялися кардіометаболічними несприятливими явищами, що також обмежувало їх застосування. Новітні антипсихотичні препарати другого покоління є безпечнішими щодо впливу на серцево-судинну систему та повинні використовуватися першочергово.

Професор зазначив, що, починаючи з 2000-х рр., цілі терапії шизофренії були розширені від простого подолання позитивних симптомів до поліпшення якості життя та функціональності хворих, сприяння їхній тривалій ремісії. Важливим аспектом лікування є розуміння впливу антипсихотиків у різні періоди захворювання. Так, пацієнти з дебютом шизофренії, тобто першим її загостренням, зазвичай добре відповідають на антипсихотичне лікування, проте є більш чутливими до пов'язаних із ним побічних ефектів. Отже, препарати, які отримує хворий за першого епізоду загострення шизофренії, мають бути не лише ефективними, але й добре переноситися – не погіршувати якість життя та функціонування.

Після першого епізоду загострення та лікування у пацієнтів із шизофренією настає стадія ремісії, проте вже через шість місяців вона має місце лише у 44% випадків. Кінцевою ж метою терапії шизофренії є не просто досягнення ремісії, а збереження функціональності, здатності до самообслуговування, адекватної соціальної взаємодії та симптоматичної стабільності, що може бути визначено як свого роду «одужання». Згідно з даними M. Carbon et al. (2014), стану «одужання» протягом перших двох

років захворювання досягають лише 13,5% пацієнтів. Значну роль у цьому відіграє припинення хворими лікування через виникнення побічних ефектів. Це призводить до рецидиву шизофренії, що супроводжується розвитком вторинної резистентності до антипсихотиків.

Таким чином, при веденні пацієнтів із шизофренією ключове значення має підбір не лише ефективного, але й добре переносимого препарату, що дозволяє досягти безперервної терапії та запобігти рецидиву психозу. В таблиці наведені клінічні предиктори несприятливих наслідків тривалого перебігу шизофренії у разі першого епізоду.

Важливо якомога раніше розпочати лікування шизофренії, оскільки чим довшою є тривалість психозу, тим гіршим буде результат терапії. Також слід уважно контролювати ефективність антипсихотиків – якщо через два тижні приймання ефекту не відзначено, необхідна заміна препарату.

Згідно з даними J. Tiihonen et al. (2018), навіть на тлі безперервного антипсихотичного лікування протягом трьох років близько 7% пацієнтів із шизофренією вчиняють самогубство. Проте у групі хворих, які рано припиняють терапію, рівень смертності є втричі вищим. Навіть якщо пацієнти регулярно прийматимуть антипсихотики протягом одного року і після цього відмовляться від терапії, впродовж наступних двох років ризик самогубства у них буде таким самим, як в осіб, які не отримували лікування взагалі.

Ведення пацієнтів із першим епізодом психозу

Згідно з даними метааналізу J.P. Zhang et al. (2013), при лікуванні пацієнтів із першим епізодом психозу ефективність застосування антипсихотиків першого та другого поколінь щодо усунення позитивних симптомів шизофренії була зівставною. Крім того, антипсихотики другого покоління без такого виразного впливу на дофамінову систему чинили сприятливіший вплив щодо запобігання вторинним негативним симптомам, депресії та когнітивній дисфункції. Серед пацієнтів, які приймали антипсихотики першого покоління, частота припинення лікування перевищувала таку в групі хворих на препаратах другого покоління. Багато випадків відмови від терапії були пов'язані з її неефективністю – ризик відсутності відповіді з-поміж пацієнтів, які отримували препарат першого покоління, був на 30% вищим, ніж у групі антипсихотиків другого покоління.

Доповідач представив результати дослідження Y. Zhu et al. (2017), згідно з якими галоперидол є субоптимальним засобом для лікування пацієнтів із першим епізодом шизофренії; при цьому не було виявлено значної відмінності щодо ефективності порівняно з антипсихотиками другого покоління. При виборі терапії у гострому періоді слід передусім зважати на можливі побічні явища – препарати другого покоління мають значно кращий профіль безпеки, ніж першого покоління.

У мережевому метааналізі ефективності антипсихотиків M. Nuhn et al. (2019) порівнювали дані щодо 32 антипсихотиків для лікування гострого епізоду в дорослих осіб із мультиепізодною шизофренією. Результати показали, що існують деякі відмінності в ефективності різних антипсихотиків, проте ця різниця є ступінчастою, а не дискретною, тобто не є статистично значущою. Більш помітні відмінності стосовно профілів безпеки різних антипсихотичних засобів.

Серед лікарів-психіатрів загальнопоширеною є думка, що арипіпразол може спричиняти акатизію, тоді як оланзапін характеризується виразнішим седативним ефектом. Проте дослідження щодо порівняння ефективності цих двох препаратів в пацієнтів із гострим епізодом не виявило значущої різниці щодо зменшення збудження при їх застосуванні (Kinon et al., 2008).

Таблиця. Фіксовані та змінні фактори несприятливих наслідків шизофренії при першому епізоді	
Фіксовані фактори ризику	Змінні фактори ризику
Чоловіча стать	Довша тривалість нелікованого психозу
Ранній дебют	Коморбідність (наприклад, адиктивні розлади)
Преморбідна затримка розвитку	Відсутність відповіді на антипсихотики
Довша тривалість захворювання	Більша кількість рецидивів
Тяжкий перебіг	Відсутність комплаєнсу

Також не спостерігалось суттєвої різниці за показниками шкали оцінки неспокою/седації (OASS), шкали загального клінічного враження (CGI) та короткої психіатричної шкали (BPRS) на тлі лікування арипіпразолом та оланзапіном. З чим же пов'язана така невідповідність результатів рандомізованого випробування та клінічного досвіду спеціалістів-практиків?

К.У. Коррелл підкреслив, що арипіпразол ніколи не слід застосовувати як монотерапію за гострого епізоду, а лише в комбінації з бензодіазепінами (що й було зроблено в дослідженні). Раннє використання арипіпразолу в пацієнтів із шизофренією асоційоване зі сприятливішими наслідками у довготривалій перспективі, проте протягом перших 5-7 днів лікування має супроводжуватися седативною терапією бензодіазепінами.

Підтримувальна терапія

Підтримувальне лікування пацієнтів із шизофренією спрямоване на запобігання рецидиву захворювання. Множинні рецидиви й подальші загострення шизофренії пов'язані з розвитком довгострокових симптомів та інвалідизації, зростанням ризику суїциду, зменшенням відповіді на лікування, прогресування деградацією структур головного мозку, залученням більших ресурсів охорони здоров'я та збільшенням тягаря для родини й доглядальників.

T. Kishimoto et al. (2013) порівняли ефективність антипсихотиків першого та другого поколінь щодо запобігання рецидиву при шизофренії. Згідно з отриманими результатами, ризик розвитку рецидиву при застосуванні препаратів першого покоління є на 20% нижчим, ніж другого покоління. Також слід розглядати доцільність призначення ін'єкційних антипсихотиків тривалої дії (ІАТД), що використовують у межах підтримувального лікування пацієнтів із шизофренією. Згідно з даними дослідження S. Leucht et al. (2012), застосування ІАТД забезпечувало переваги порівняно з пероральними антипсихотиками. Крім того, A. Schreiner et al. (2015) виявили, що у пацієнтів на терапії ІАТД період до рецидиву був значно тривалішим, ніж у тих, хто приймав пероральні антипсихотики. Наприкінці 24-місячної фази лікування на тлі ІАТД 52 хворих (14,8%) відповідали критеріям рецидиву, тоді як у групі пероральних антипсихотиків – 76 (20,9%). Ці результати демонструють, що застосування ІАТД асоційоване зі зниженням відносного ризику рецидиву на 29,4% при терапії ІАТД порівняно з пероральними антипсихотиками. Таким чином, ІАТД є стандартом підтримувального лікування шизофренії.

Одним із найчастіше застосовуваних у світовій психофармакології антипсихотиків пролонгованої дії є арипіпразол. Обґрунтуванням для призначення арипіпразолу як препарату вибору для підтримувального лікування пацієнтів із шизофренією є місячний інтервал між ін'єкціями та відносно сприятливий профіль безпеки. Так, за результатами дослідження L. Hanssens et al. (2008) щодо поліпшення якості життя хворих, які приймали арипіпразол, та осіб на лікуванні класичними антипсихотиками (як-то оланзапін, кветіапін, рисперидон), арипіпразол продемонстрував суттєві переваги.

Згідно з експертним консенсусом щодо лікування гострого психотичного епізоду при шизофренії, рисперидон та арипіпразол є препаратами першої лінії, оланзапін та кветіапін – другої лінії, клозапін та антипсихотики другого покоління – третьої лінії.

Професор представив результати рандомізованого дослідження щодо порівняння ефективності 5-30 мг/добу арипіпразолу та 1-6 мг/добу рисперидону для невідкладного лікування пацієнтів із першим епізодом шизофренії (Delbert et al., 2015). Результати 12-тижневого спостереження за учасниками (102 у групі арипіпразолу та 96 – рисперидону) із першим епізодом шизофренії та антипсихотичним лікуванням тривалістю до двох тижнів в анамнезі були такими:

- Не спостерігалось відмінностей між арипіпразолом та рисперидоном щодо усунення позитивних симптомів, часу досягнення відповіді на лікування, збільшення маси тіла.
- Ефективність рисперидону була вищою щодо усунення акатизії, але лише на початку дослідження (перші шість тижнів).
- Ефективність арипіпразолу була вищою щодо негативних симптомів (абуті, апатії), пригніченого настрою (чинив антидепресивну дію), рівнів загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, глюкози натще та пролактину (препарат асоціювався з менш виразними метаболічними порушеннями).

Слід зазначити, що безумовно перевагою арипіпразолу є можливість його перорального застосування при гострому епізоді шизофренії з подальшим переходом на пролонговану ін'єкційну форму для підтримувального лікування.

Резистентність до терапії

Однією зі значних проблем менеджменту осіб із шизофренією є резистентність до лікування, тобто брак відповіді на терапію протягом 12 тижнів при застосуванні ≥ 2 антипсихотичних препаратів. Для початкового лікування не слід застосовувати клозапін, адже він чинить багато побічних ефектів, особливо щодо метаболізму глюкози та ліпідів. Водночас клозапін можна застосовувати у резистентних до терапії пацієнтів. Проте важливо переконатися, що резистентність до лікування є істинною, а не являє собою наслідок поганого комплаєнсу.

Початок на попередній стор.

Антипсихотична поліфармація в лікуванні шизофренії

Однією з найпоширеніших стратегій лікування шизофренії є сумісне застосування двох антипсихотиків. Лектор представив результати метааналізу досліджень різних типів, де вивчали ефективність комбінованої терапії шизофренії (Galling et al., 2017). У відкритих клінічних випробуваннях використання кількох антипсихотиків зазвичай асоціювалося з хорошою відповіддю на лікування, тоді як у сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях такої кореляції у більшості випадків не відзначалося. Проте як у відкритих, так і сліпих дослідженнях було продемонстровано ефективність застосування комбінації арипіпразолу з іншими антагоністами дофамінових рецепторів для корекції негативних симптомів шизофренії. Імовірно, така ефективність пов'язана з частковим агонізмом цих препаратів та антидепресивною здатністю арипіпразолу.

Згідно з результатами J. Tihonen et al. (2019), найнижча частота госпіталізації спостерігалася при сумісному застосуванні арипіпразолу та клозапін. Для інших комбінацій (клозапін + арипіпразол, клозапін + рисперидон, клозапін + оланзапін) не було продемонстровано таких позитивних результатів.

Переносимість лікування та якість життя пацієнтів із шизофренією

Метою лікування шизофренії є не лише зменшення проявів розладу психіки, але й поліпшення функціонування, якості життя та суб'єктивного благополуччя пацієнта. За даними M. Angermeyer et al. (1999), на думку родичів хворих, на якість життя осіб із шизофренією чинять негативний ефект такі фактори, як седация, збільшення маси тіла та тривога, меншою мірою – паркінсонізм, антихолінергічні ефекти, гостра дистонія, безсоння, гіперсаливація, акатизія та статеві дисфункції. Водночас зі слів самих пацієнтів найбільшою мірою на якість життя впливають підвищення ваги, розлади сну (сонливість/безсоння), труднощі з концентрацією уваги, погіршення пам'яті та дезорганізація мислення (McIntyre et al., 2009).

Отже, не слід починати лікування з одночасного застосування двох антипсихотиків, оскільки їх сумарні побічні дії можуть суттєво знижувати якість життя пацієнтів із шизофренією. Також не варто ініціювати терапію з антипсихотичних препаратів першого покоління.

Із використанням антидофамінергічних препаратів пов'язані такі несприятливі ефекти, як екстрапірамідні симптоми,

акатизія та гіперпролактинемія. Згідно з даними M. Huhn et al. (2019), найвиразніші побічні явища виникають на тлі лікування антипсихотиками першого покоління, як-то рисперидон, сертиндол, паліперидон тощо. Частковим агоністам D₂-рецепторів притаманне найкраще співвідношення вигоди/ризиків щодо впливу на збільшення маси тіла та седативної дії. З точки зору впливу на подовження інтервалу QTc на електрокардіограмі (реполяризація серця), найбезпечнішими є луразидон, арипіпразол, брекспіразол, карипразин та паліперидон.

Побічні ефекти антипсихотиків, що можуть спричинити неприхильність до лікування, інколи взаємно обтяжують один одного. Так, підвищення ваги асоційоване з розвитком метаболічного синдрому, тоді як метаболічний синдром та його компоненти серцево-судинного фактора ризику – із когнітивною дисфункцією при шизофренії (Hagi et al., 2021).

Згідно з результатами дослідження H. Taipale et al. (2018), при порівнянні груп пацієнтів із шизофренією, які приймали антипсихотики та не отримували терапії взагалі, найвищий рівень смертності спостерігався серед тих, хто не лікувався. Друге місце за летальністю посіли хворі, які застосовували антипсихотики першого покоління. Найкраща ж виживаність мала місце при застосуванні антипсихотиків другого покоління (як пероральних, так і пролонгованих ін'єкційних форм).

Отже, антипсихотичний препарат, який призначають для лікування шизофренії, повинен бути ефективним та безпечним з точки зору впливу не лише на психічне здоров'я, але й фізичне благополуччя.

На сучасному фармацевтичному ринку України арипіпразол представлений препаратом у пероральній формі **Мінтегра** (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), що доступний у дозуваннях 10, 15 і 30 мг. Терапевтичну дію арипіпразолу в складі лікарського засобу Мінтегра доведено в процесі клінічного дослідження біоеквівалентності. Як представник антипсихотиків другого покоління Мінтегра має один із найкращих профілів безпеки, що є виключно важливим для ефективного та безперервного лікування пацієнта з шизофренією. Ключовою перевагою арипіпразолу, що є діючою речовиною Мінтегри, є його вплив не лише на позитивну, але й негативну симптоматику, що сприяє соціальній адаптації, реабілітації, відновленню функціонування та якості життя хворого, а також потенційні антидепресивні властивості. З огляду на зазначені переваги, сприятливий профіль безпеки, економічну доступність та доведену біоеквівалентність, Мінтегра може вважатися одним із препаратів вибору для терапії осіб із шизофренією.

Наприкінці доповіді професор К.У. Коррелл підсумував свій виступ у вигляді таких висновків:

1. Раннє втручання та коротша тривалість психозу при шизофренії асоційовані з кращими результатами.
2. Комплексне лікування є ефективнішим, ніж виключно фармакотерапія.
3. Правильний початок терапії важливий для подальшого контролю захворювання.
4. Підтримувальне антипсихотичне лікування є ключовою ланкою успішного ведення осіб із шизофренією.
5. Ефективність і переносимість антипсихотиків мають бути максимально збалансовані.
6. Резистентність до лікування необхідно підтверджувати, визначати та корегувати на основі науково доведених даних.
7. Лікування на основі оцінки стану, прецизійної медицини (що базується на індивідуальному підході до пацієнта) та новітніх даних поліпшує загальні результати.

Висновки

Таким чином, на сьогодні мета терапії шизофренії полягає не лише в купіруванні гострого психозу й усуненні позитивних симптомів захворювання, але й соціальній реабілітації та поліпшенні якості життя хворих. Важливим аспектом лікування є поєднання психофармакології та психотерапії. Важливо, аби препарат, який застосовують для лікування шизофренії, був не лише дієвим із точки зору купірування психозу, але й впливав на негативні симптоми, чинив антидепресивний ефект та мав хороший профіль безпеки. Добра переносимість психофармакологічного засобу є головною запорукою його безперервного приймання, що асоційовано з найкращими результатами терапії.

На сьогодні одним із найдієвіших препаратів зі сприятливим профілем безпеки є арипіпразол. Ефективність і безпеку арипіпразолу підтверджено у межах численних клінічних досліджень та тривалим досвідом застосування у багатьох пацієнтів. На сучасному фармринку України арипіпразол представлений препаратом Мінтегра. Доведена біоеквівалентність, економічна доступність і висока якість цього лікарського засобу, а також позитивний вплив на соціальну адаптацію та професійну інтеграцію роблять його одним із варіантів вибору при менеджменті осіб із шизофренією.

Підготувала **Анастасія Козловська**



ДАЙДЖЕСТ

ПСИХІАТРІЯ

Виявлено високу ефективність транскраніальної магнітної стимуляції при резистентній до лікування депресії

Результати масштабного реєстрового дослідження показали, що лікування за допомогою транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) чинить потужний сприятливий вплив в осіб із великим депресивним розладом (ВДР). За оцінками клініцистів та самих хворих, ТМС є «напрочуд ефективною» та «сенсаційною» відповідно до результатів. Отримані дані були представлені онлайн на щорічному зібранні Американської психіатричної асоціації (АРА) 2021 р.

Провідний дослідник, професор клінічної психології **Гарольд А. Сакейм** (кафедра психіатрії та радіології Колумбійського університету, Нью-Йорк, США) зазначив, що у популяції пацієнтів, імовірно резистентних до терапії, ефективність ТМС була кращою порівняно із практично всіма досліджуваними фармакологічними методами лікування. Також він підкреслив, що реєстр, з якого були отримані дані, є найбільшим за весь період досліджень лікування депресії. Позитивні результати свідчать, що ТМС слід вважати терапією першої лінії при ВДР.

Дослідження у реальних умовах

Результати рандомізованих клінічних випробувань показали, що ТМС ефективна при епізодах ВДР. Однак науковці зазначають, що існує необхідність охарактеризувати та визначити клінічні результати, пов'язані безпосередньо з пацієнтом та лікуванням. У дослідження було включено 5010 дорослих учасників зі встановленим первинним діагнозом ВДР, які проходили лікування у 103 клініках США. Вони мали заповнити 9-пунктовий опитувальник для оцінки здоров'я пацієнта (PHQ-9) на вихідному рівні та принаймні ще один раз після терапії ТМС.

Середній базовий показник PHQ-9 становив 19,8 бала, що свідчило про наявність у пацієнтів помірних та виразних симптомів. Подібні результати були також отримані для меншої вибірки хворих, стан яких аналізували клініцисти, переважно психіатри, за шкалою загального клінічного враження щодо тяжкості захворювання (CGI-S). Середній вік учасників був ~50 років, близько двох третин досліджуваної популяції становили жінки. Зазвичай пацієнти отримували орієнтовно 30 сеансів ТМС протягом 7-8 тижнів.

ТМС націлена на тканину дорсолатеральної префронтальної кори. Стандартний протокол передбачає застосування швидкої або високочастотної стимуляції (10 Гц) зліва; іноді додають повільну стимуляцію справа. Близько 57% хворих застосовували ТМС зліва, а 43% – з обох боків. Кожен сеанс передбачав отримання близько 3000 імпульсів. При аналізі самоозвітів пацієнтів (згідно з PHQ-9) рівень клінічної відповіді, яку визначали як купірування 50% і більше симптомів, становив 58-69%. Частота досягнення ремісії, тобто безсимптомний перебіг депресії або наявність мінімальних симптомів, коливалася від 28 до 36%.

Показники були приблизно на 5% вищими у «повній» вибірці, яка включала 3814 пацієнтів, у котрих застосували принаймні 20 процедур і які отримали фінальну оцінку згідно з PHQ-9 наприкінці курсу лікування.

За словами пана Сакейма, учасників, які дійшли до кінця спостереження, було дуже багато. Їх виявлялося вдвіть більше, ніж у будь-якому попередньому дослідженні ТМС. Він додав, що отримані результати відображають повну картину ефекту ТМС на популяцію пацієнтів із депресією у реальних умовах, а не під суворим контролем, як це буває в більшості досліджень.

Гендерні відмінності

Аналіз, який включав бали за CGI-S, показав вищі оцінки щодо рівня відповіді на лікування та досягнення ремісії – 79-83% і 47-63% відповідно. Жінки зазвичай мали кращі клінічні результати. Також пан Сакейм зауважив, що чим старшими були жінки, тим, імовірно, кращі результати терапії вони демонстрували, тоді як чоловіки не виявляли такого «позитивного ефекту» старіння.

Ця різниця може бути пов'язана з гормональними змінами на тлі менопаузи і тим фактом, що чоловіки похилого віку з депресією могли перенести інсульт або ураження мозку. Науковці планують уважніше проаналізувати результати жінок порівняно з даними чоловіків. Адже такі докази контрастують з отриманими у попередніх дослідженнях, відповідно до яких вік був негативним предиктором. Проте, за словами Г.А. Сакейма, це показує, наскільки швидко розвивається галузь застосування ТМС.

Наразі вчені максимально індивідуалізують процедуру, щоб визначити оптимальну мету лікування для окремих пацієнтів. У поточному дослідженні результати зазвичай були кращими для тих, хто отримав 4000 або більше імпульсів. Було визначено залежність доза/ефект з точки зору кількості імпульсів за сеанс.

Як зазначають автори дослідження, відповідь на терапію і частота досягнення ремісії згідно з PDQ-9 свідчать, що клінічні результати порівнянні з такими при застосуванні семи антидепресантів, які вивчали у межах масштабного дослідження за участю пацієнтів із депресією STAR-D. Пан Сакейм засвідчив, що початкові дані стосовно рецидивів хвороби у досліджуваній популяції є обнадієливими. Адже швидкого погіршення, яке виникає у разі припинення деяких процедур, наприклад електросудомної терапії, не спостерігається у разі застосування ТМС, а повільніший початок ефекту протягом декількох сеансів може зумовлювати більш стійке, тривале поліпшення.

Чи слід рекомендувати ширше використання ТМС?

Терапія ТМС виявилася безпечною. Побічні явища, зокрема головний біль, були мінімальними, а когнітивних несприятливих ефектів практично не було. «ТМС у міру розвитку є провідним варіантом лікування резистентної депресії, у цієї процедури дуже світле майбутнє», – зазначив пан Сакейм. До того ж використання ТМС не слід обмежувати лише когортою пацієнтів зі встановленою резистентною депресією. У хворих, які починають лікування депресії, можна розглянути можливість застосування ТМС як нефармакологічного терапевтичного методу.

Обмеження дослідження включали відкритий дизайн та той факт, що у реєстрі фіксували лише вік, стать учасників, результати й параметри лікування ТМС. Інші клінічні характеристики, зокрема приймання ліків, не були враховані.

Коментуючи результати дослідження, д. мед. н., професор, завідувач кафедри психіатрії Медичного університету Південної Кароліни (Чарльстон, США) **Марк Джордж** зазначив, що рівень досягнення ремісії та відповіді на лікування виявився дуже високим. Окрім того, було включено велику вибірку американців із депресією, які не реагували на попереднє медикаментозне лікування або когнітивно-поведінкову терапію.

Таким чином, результати дослідження, проведеного у реальних умовах, показали, наскільки ефективною, безпечною і важливою для резистентних хворих на депресію може бути ТМС.

За матеріалами www.sciencedirect.com

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

Редакційна колегія

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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція+38 (044) 521-86-86
Відділ маркетингу+38 (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження +38 (044) 364-40-28

Газету віддруковано у типографії ТОВ «СТУДІЯ 69»,
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.

Підписано до друку: червень 2021 р.
Замовлення № 140062021
Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво KB № 14866-3837P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37633

Редакція має право публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв
та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу
редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія.
Психотерапія» є спеціалізованим виданням
для медичних установ та лікарів.

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України®
Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28 (29)

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

Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати:
• на 1 номер – 113,38 грн
• на 6 місяців – 229,76 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:
• перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: UA283052990000026001000107530 в АТ КБ «Приватбанк», МФО 305299, код ЄДРПОУ 41393830;
• надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
• вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28 (29)
e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр/р UA 283052990000026001000107530 Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299 Платник: _____ П.І.Б. _____ Поштовий індекс та адреса платника _____	Вид платежу Переплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» (передплатний індекс – 37633)	Період місяців (2021 р.)	Сума
Підпис платника _____ Дата « ____ » ____ 20 ____ р.			
Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр/р UA 283052990000026001000107530 Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299 Платник: _____ П.І.Б. _____ Поштовий індекс та адреса платника _____	Вид платежу Переплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» (передплатний індекс – 37633)	Період місяців (2021 р.)	Сума
Підпис платника _____ Дата « ____ » ____ 20 ____ р.			

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Депакін

ВАЛЬПРОАТ НАТРІЮ/ВАЛЬПРОЄВА КИСЛОТА

SANOFI

Перша лінія терапії епілепсії^{1,3}



Протиепілептичний засіб широкого спектру дії¹



Висока швидкість досягнення ремісії²



Тривалість та стабільність ремісії²



Швидкий та зручний підбір дози⁴



Різноманіття форм випуску⁴



Вальпроати не слід призначати дітям жіночої статі та жінкам дітородного віку, крім випадків неефективності або непереносимості інших видів лікування⁴

1. NICE Clinical guideline 1202: Epilepsies: diagnosis and management. Last updated February 2020 www.nice.org.uk/guidance/cg137, дата доступу - 20.01.2020.

2. Marson AG et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. Lancet 2007;369:1016–26.

3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги: Епілепсії у дітей. 2014 р. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_276_ukpmd_epilepsiya_dity.pdf, дата доступу - 20.01.2020

4. Інструкції для медичного застосування препаратів: Депакін Хроно® 300 мг таблетки вкриті оболонкою пролонгованої дії по 300 мг. Реєстраційне посвідчення № UA/10298/01/01. Наказ МОЗ України № 1134 від 17.05.2019р. Депакін Хроно® 500 мг, таблетки вкриті оболонкою пролонгованої дії по 500 мг. Реєстраційне посвідчення № UA/10118/01/01. Наказ МОЗ України № 2779 від 02.12.2020р. Депакін® сироп 57,64 мг/мл. Реєстраційне посвідчення № UA/3817/01/01. Наказ МОЗ України № 777 від 06.04.2020р. Депакін® Ентерік 300мг, таблетки вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 300 мг. Реєстраційне посвідчення № UA/2598/02/01. Наказ МОЗ України № 2595 від 11.11.2020р.

* В Україні представлені наступні форми випуску препарату: Депакін Хроно® 300 мг таблетки вкриті оболонкою пролонгованої дії по 300 мг. Реєстраційне посвідчення № UA/10298/01/01. Наказ МОЗ України № 1134 від 17.05.2019р. Депакін Хроно® 500 мг, таблетки вкриті оболонкою пролонгованої дії по 500 мг. Реєстраційне посвідчення № UA/10118/01/01. Наказ МОЗ України № 2779 від 02.12.2020р. Депакін® сироп 57,64 мг/мл. Реєстраційне посвідчення № UA/3817/01/01. Наказ МОЗ України № 777 від 06.04.2020р. Депакін® Ентерік 300 мг, таблетки вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 300 мг. Реєстраційне посвідчення № UA/2598/02/01. Наказ МОЗ України № 2595 від 11.11.2020р.

Інформація про препарат. Депакін Хроно® 300 мг. 1 таблетка містить: вальпроату натрію 199,8 мг, вальпроєвої кислоти 87,0 мг (що еквівалентно вальпроату натрію 300 мг). **Показання до застосування.** Основним показанням до застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг (бажано як монотерапію) є первинна генералізована епілепсія: малі епілептичні напади/абсансна епілепсія, масивні білатеральні міоклонічні судороги, великі напади епілепсії з міоклонією чи без неї, фотосенситивні форми епілепсії. Також препарат як монотерапія чи в комбінації з іншими протиепілептичними засобами є ефективним при таких захворюваннях: вторинна генералізована епілепсія, особливо синдром Веста (судороги в дітей раннього віку) та синдром Леннокса – Гасто; парціальна епілепсія з простою чи комплексною симптоматикою (психосенсорні форми,

психомоторні форми); змішані форми епілепсії (генералізовані та парціальні). Спосіб застосування та дози Депакін Хроно®. **Пероральна монотерапія першої лінії.** Застосування форми препарату Депакін Хроно® 300 мг із пролонгованим вивільненням дає змогу застосовувати препарат в одноразовій добовій дозі. Середня добова доза вальпроату, яку бажано приймати на початку прийому їжі, найчастіше становить: 25 мг/кг для новонароджених і дітей; 20-25 мг/кг для підлітків; 20 мг/кг для дорослих; 15-20 мг/кг для пацієнтів літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату чи будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Випадки важкого гепатиту в індивідуальному чи сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами. Печінкова порфірія. Комбінація з мефлохіном і екстрактм звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Діти віком до 6 років (у зв'язку з ризиком потрапляння таблетки в дихальні шляхи при ковтанні). **Побічні ефекти.** Можливі побічні реакції з боку крові та лімфатичної системи, нервової системи, органів слуху та рівноваги, травного тракту, нирок і сечовидільних шляхів, шкіри та підшкірної клітковини, судинні розлади, метаболічні й аліментарні розлади, розлади з боку імунної системи, гепатобіліарні розлади, розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз, психічні розлади, вроджені, сімейні та генетичні розлади. **Особливості використання у жінок та дітей.** Призначення вальпроатів та подальше спостереження пацієнта повинно здійснюватися фахівцем, який має досвід лікування епілепсії або біполярного розлада відповідно. Не слід призначати дітям жіночої статі та жінкам дітородного віку, крім випадків неефективності або непереносимості інших видів лікування. Необхідно використовувати безперервну ефективну контрацепцію протягом усієї тривалості лікування вальпроатом. Слід регулярно ретельно переглядати переваги та ризики лікування. Препарат призначається та відпускається в аптеках відповідно до Програми запобігання вагітності. Слід віддавати перевагу монотерапії та призначати у найменшій ефективній дозі, якщо можливо, у лікарській формі тривалого вивільнення. Добову дозу слід розділити принаймні на дві разові дози.

Інформація подана в скороченому вигляді. Перед застосуванням препарату необхідно уважно прочитати повну версію інструкції.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ

Актуальні питання діагностики та лікування больового синдрому в спині	10
Нейропротекторний потенціал холіну альфосцерату: залучення нейротрофічних сигнальних шляхів	14
Спінальна м'язова атрофія: реальна терапевтична можливість порятунку А.В. Шатілло	16
Ідіопатична генералізована епілепсія: узагальнення типових проявів та оптимальне лікування	22
Актуальні питання імунпрофілактики пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією С.А. Якимович	25
Ефект протиепілептичної терапії у вагітних з епілепсією щодо втрати плода та вад його розвитку	27
Порушення сну: сучасні безпечні та ефективні методи корекції	29
Больові синдроми: підходи до діагностики та особливості лікування	32
Хвороба Паркінсона: як відрізнити від вторинного паркінсонізму, підтвердити діагноз та призначити оптимальне лікування	34
Дослідження ефективності та безпеки сатраліумабу при лікуванні хвороб спектра оптиконевромієліту	36
Оптимізація лікування болю: фокус на спондилоартрит	41
Основні аспекти ведення пацієнтів із хронічним болем	42
Синдром гострого корінцевого болю у працюючих пацієнтів	51
Ефективність ризиків порівняно з іншими препаратами для лікування спінальної м'язової атрофії з ранньою маніфестацією	53
Порівняльна ефективність препаратів хворобомодифікуючої терапії при лікуванні пацієнтів із розсіяним склерозом	58

ПСИХІАТРІЯ

Нові можливості лікування шизофренії: від гострого психозу до соціальної адаптації та професійної інтеграції	5
Практичні аспекти медичної психології: обмін досвідом фахівців у галузі психічного здоров'я	11
Принципи лікування депресії та новітні можливості сучасних антидепресантів	30
Тривожний розлад: сучасний погляд на медикаментозне лікування та психотерапевтичну корекцію крізь призму доказової медицини	49

ПСИХОТЕРАПІЯ

Психотерапія депресії: заметки на полях Д.В. Русланов	19
--	----

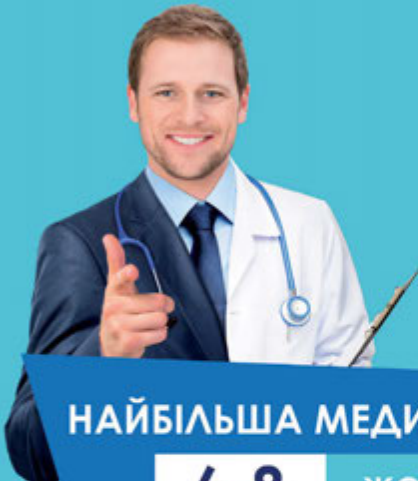
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

COVID-19 та депресія: що нового у сфері сучасної психофармакології	12
Мелоксикам як препарат вибору в пацієнтів з остеоартритом та загостренням суглобового синдрому при COVID-19	39
Стратегія постковідної реабілітації нервової системи	44
Адаптація доказателів стратегій предотвращения самоубийств во время и после пандемии COVID-19	45
Цереброваскулярні захворювання на тлі артеріальної гіпертензії: дорожня карта профілактики інсульту й деменції	56

30^{-а} Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8 ЖОВТНЯ 2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна





IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму

Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень

VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори: **PREMIER** In partnership with ITE

Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua
Ваш промокод HU21

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

НСМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ICM II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

За підтримки:  Комітет Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування

 Міністерства охорони здоров'я України

 Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер: **Canon**
Офіційний партнер: 

25–27 травня 2021 року

Організатори:   

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ
Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

ВСЬО СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	« 25	50 »	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	« 250	500 »	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	« 10 000	100 »	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДНЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:  +38 (099) 532-40-35
 med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:  +38 (067) 427-38-86
 marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Актуальні питання діагностики та лікування больового синдрому в спині

Проблема больового синдрому в нижній частині спини не втрачає своєї актуальності. Першочергове завдання клініциста при веденні хворих – швидко зреагувати, виявити причину розвитку больового синдрому і призначити належне лікування. Адже через втрачений час можливе виникнення хронічного болю, що чинить суттєвий негативний вплив на якість життя пацієнтів та у деяких випадках призводить до інвалідності. Професорка кафедри анестезіології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Марина Анатоліївна Трещинська у доповіді, озвученій в межах науково-практичної конференції «Сучасні аспекти клінічної неврології», що відбулася цього ж року у березні, надала пояснення основних причин розвитку больового синдрому та рекомендації стосовно його лікування.

Класифікація больового синдрому та важливість розуміння природи його виникнення

Біль є захисним механізмом, який «сповіщає» організм про розлад чи порушення нормального функціонування. Больовий синдром можна класифікувати на гострий, підгострий і хронічний. Важливими факторами при веденні таких пацієнтів є правильне розуміння природи болю та його класифікація. Прояви гострого больового синдрому тривають менш ніж 6 тижнів і є тривожними симптомами, які можуть свідчити про ушкодження тканин, що надалі загрожуватиме життєдіяльності пацієнта. Гострий біль (ГБ) зменшується при правильно підбраному лікуванні та зникає після повного одужання. Прояви підгострого больового синдрому здебільшого тривають від 6 до 12 тижнів.

Стан тривалого болю переходить у хронічний, що можна розглядати як хворобу. Хронічний біль (ХБ) наявний упродовж більш як 3 місяців. Його інтенсивність не зменшується навіть після усунення початкового ураження. Такий стан не купірується анальгетиками, що призводить до дезадаптації, порушення якості життя хворих, а в деяких випадках – навіть інвалідності.

У виникненні й підтриманні болю задіяно багато механізмів, серед яких найактивніші:

- запалення (септичне чи асептичне);
- утворення медіаторів запалення (тканинних, плазменних, нейрогенних);
- активація біологічних активних речовин, циклооксигенази 2 (ЦОГ-2);
- викид аденозинтрифосфату.

Слід зауважити, що ноцицептивний ГБ чи ХБ виникає після активації ноцицепторів у уражених тканинах і супроводжується зміною функціонального стану ноцицептивної та антиноцицептивної систем. Ноцицептивний ГБ має фізіологічне, захисне значення, ХБ характеризується складнішою природою. Останній виникає при ревматоїдному артриті або станах, які супроводжуються постійним пошкодженням тканин за рахунок їх руйнування внаслідок агресивного процесу.

Нейрогенний біль класифікують на невропатичний і психогенний. Класичним проявом гострого або хронічного невропатичного болю є пошкодження структур периферичної або центральної нервової систем, супроводжуване дисфункцією ноцицептивної та антиноцицептивної систем. Психогенний ХБ пов'язаний із первинними психічними розладами та не зумовлений пошкодженням структур нервової системи і соматовісцеральної сфери.

Біль у спині – найчастіша причина звернення хворих по медичну допомогу. Він поділяється на специфічний і неспецифічний та характеризується поєднанням ноцицептивного і невропатичного болю. Важливим є вчасне терапевтичне втручання і недопущення хронізації процесу.

Неспецифічний біль у спині пов'язаний із неспецифічним ураженням суглобової, кісткової та м'язової тканин, що входять до складу нижньої частини спини. Такий біль може супроводжуватися радикальним синдромом, міогенними порушеннями (як-то спазм, мікротравми, ішемізація паравертебральних м'язів), м'язово-тонічним, міофасціальним, фасетковим синдромом.

Окремо виділяють біль через ураження корінця, причинами якого є грижа диска, спондилоз, стеноз каналу. Також є біль, зумовлений специфічними факторами: новоутвореннями, інфекцією, переломом, синдромом «кінського хвоста».

Специфічний біль не є класичним проявом і свідчить про наявність патології. Існують «червоні прапорці» – так звані тривожні фактори у разі специфічного больового синдрому в спині:

- поява болю у віці до 20 чи після 55 років;
- перенесені в минулому травми спини;
- наростаючий із плином часу характер болю;
- відсутність полегшення болю чи його посилення під час перебування у положенні лежачи;
- наявність в анамнезі онкопатологій;
- довготривале використання кортикостероїдів (зокрема у формі інгаляцій);

- наявність у пацієнта остеопорозу (чи сукупність анамнестичних і клінічних даних, які дозволяють запідозрити його з високою імовірністю);
- внутрішньовенне вживання наркотичних речовин;
- імунodefіцит (наприклад, діагностування ВІЛ-інфекції), приймання імуносупресорів;
- довготривала слабкість, температура, не обґрунтована втрата ваги хворим;
- наявність у пацієнта неврологічної симптоматики, порушення контролю сечовиділення;
- біль при пальпації та перкусії хребта (особливо наявність симптому «кашльового поштовху», який провокує чи посилює біль при натужуванні (еквівалент проби Вальсальви);
- виразна деформація хребта (наприклад, сколіоз, кіфосколіоз).

Алгоритм діагностики болю включає виявлення «червоних прапорців» чи компонента невропатичного болю. Наявність даних симптомів є показанням для проведення магнітно-резонансної томографії хребта. Слід звертати увагу на те, чи залучені корінці, тобто на наявність радикальної компресії. Якщо біль не пов'язаний із «червоними прапорцями», має ноцицептивний характер без ознак радикарного синдрому та усувається анальгетиками, його класифікують як неспецифічний скелетно-м'язовий біль.

М'язово-тонічний больовий синдром – один із видів неспецифічного болю у спині. Він розвивається як наслідок дегенеративно-дистрофічного процесу в хребті, м'язах, зв'язках. Серед провокувальних факторів слід виділити значні фізичні навантаження, травми, різкі рухи, загальне чи місцеве переохолодження, перебування довгий час у статичній позі.

Фасетковий синдром – патологія дрібних фасеткових суглобів, які задіяні в активності хребта. Класична картина передбачає симетричний характер болю. Він є локальним, але може іррадіювати в пахову ділянку, по задній і зовнішній поверхні стегна, в зону куприка. Мають місце вранішня скутість чи складнощі з виконанням рухів у попереку (5-10 хв), відчуття хрусту при розгинанні, посилення больового синдрому при розгинанні, ротації та стоянні, полегшення – при ходьбі й сидінні.

Хронічна форма м'язово-тонічного больового синдрому призводить до розвитку міофасціального больового синдрому. Ішемічний спазм м'язів викликає спазм артерій і розширення венул, як наслідок, порушується локальний кровотік, накопичуються медіатори запалення (простагландини, субстанція Р, брадикінін, капсаїцин, серотонін і гістамін). Це викликає активацію больових рецепторів і рефлекторне скорочення м'язів. У спазмованих м'язах формуються больові вузли – тригерні точки, пальпація чи вплив на які викликає ще більше напруження м'язів. Варто відзначити, що міофасціальний больовий синдром важко піддається терапії, знеболювальні засоби діють неефективно.

Неспецифічний біль у комбінації з корінцевим синдромом може свідчити про випинання кили міжхребцевих дисків. Залежно від напрямку кили, грижі бувають форамінальними, медіальними та парамедіальними. Медіальна грижа викликає стеноз спинального каналу, що призводить до ураження як корінця, так і спинного мозку. Форамінальні й парамедіальні викликають пошкодження корінців і запускають механізми утворення невропатичних больових відчуттів. Тривалість лікування залежить від тяжкості запалення корінців.

Виділяють «жовті прапорці» як фактори ризику хронізації болю:

1. Обставини, пов'язані з роботою:
 - упевненість, що біль має повністю зникнути до відновлення професійної діяльності чи звичної активності;
 - очікування/страх посилення болю при відновленні роботи або збільшенні активності;
 - упевненість, що біль у спині пов'язаний із професійною діяльністю;
 - незадоволення власною роботою;
 - професійні конфлікти.
2. Переконавання:

- уявлення про катастрофічні наслідки болю; помилкова інтерпретація тілесних відчуттів;
- упевненість, що біль не контрольований;
- низька фізична активність;
- упевненість, що біль зникне під дією пасивного лікування (фармакотерапії), а не активного (збільшення фізичних навантажень);
- низька освіченість.
- 3. Поведінкові особливості:
 - пасивна позиція щодо реабілітації;
 - редукція денної активності на користь збільшення й продовження відпочинку;
 - ухилення від мінімальної активності;
 - порушення сну через біль;
 - збільшення потреби у вживанні спиртних напоїв з моменту виникнення болю.

4. Афективні симптоми:

- депресія;
- відчуття марно втраченого часу чи зусиль;
- тривога із приводу тілесних відчуттів;
- втрата цікавості до соціального життя;
- надмірна опіка та співчуття близьких;
- дратівливість.

Післяходи до лікування

У лікуванні ноцицептивного ГБ золотим стандартом є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Група НПЗП являє собою варіант вибору при гострих і хронічних больових синдромах. Відсутність «червоного прапорця» та наявність ознак ноцицептивного болю – ключові симптоми, за яких показано призначати НПЗП. Класичним представником НПЗП є диклофенак.

Якщо після приймання НПЗП больовий синдром не зникає, проводять аналіз ситуації та додаткові обстеження. Далі на основі зібраної інформації роблять висновок щодо доповнення лікування чи зміни препарату. Окрім фармакотерапії, позитивну роль в лікуванні гострого та хронічного больового синдрому відіграє фізична реабілітація, яка поліпшує фізичний стан пацієнта та прискорює одужання.

Механізм дії НПЗП та необхідність контролю ускладнень на тлі терапії

Основними речовинами, що викликають запальний процес в організмі, є простагландини, залучені у розвиток ключових симптомів запалення: підвищеної температури, болю, набряків. Механізм дії НПЗП спрямований на зниження концентрації простагландинів – вони пригнічують ферменти ЦОГ, які беруть участь в утворенні простагландинів з арахідонової кислоти. Дисбаланс між ЦОГ-1 і ЦОГ-2 спричиняє низку побічних ефектів.

НПЗП негативно впливають на кровопостачання та функцію нирок. Також до побічних ефектів цих препаратів відносять підвищення серцево-судинних ризиків (як-то інфаркт, інсульт) і захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Дуже важливо дотримуватися балансу між лікуванням і розвитком несприятливих явищ.

Фактори, які підвищують ризик виникнення ускладнень під час терапії НПЗП:

- використання одночасно декількох препаратів НПЗП;
 - вік від 60 років;
 - виразкова хвороба в анамнезі;
 - куріння;
 - вживання алкоголю;
 - приймання глюкокортикостероїдів;
 - застосування ацетилсаліцилової кислоти.
- Профілактика ускладнень під час приймання НПЗП передбачає такі кроки, як:
1. Ідентифікація факторів ризику захворювання ШКТ.
 2. Використання НПЗП із мінімальною гастротоксичністю.
 3. Застосування оптимальних дозувань.
 4. Комбінація з інгібіторами протонної помпи.
 5. Оптиміальна тривалість лікування НПЗП.
 6. Ерадикація *Helicobacter pylori* перед початком довістрогового курсу НПЗП.

Відносний ризик розвитку побічних дій із боку ШКТ становить 3,7-4,9%. Щоб звести

до мінімуму ймовірність захворювань ШКТ, доцільно призначати диклофенак у дозі 75 мг/добу в комбінації з омепразолом по 20 мг/добу. Це сприяє якісному ефекту лікування й дотриманню балансу між ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Для порівняння, комбінації кетопрофену й ацетилсаліцилової кислоти притаманна агресивніша здатність викликати гастропатії.

Селективні інгібітори ЦОГ-2 пов'язані зі зростанням ризику тромботичних процесів і, як наслідок, – інфарктів та інсультів. На основі власних досліджень Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) посилює попередження про те, що приймання НПЗП збільшує ймовірність серцевих нападів чи інсультів, які можуть призвести до летальних наслідків. Ризик захворювань підвищується при тривалому використанні НПЗП, підвищенні дози препарату, а також у пацієнтів із діагностованими серцево-судинними патологіями. На додаток, препарати НПЗП не слід призначати хворому до чи після оперативного втручання на серці.

Диклоберл® – золотий стандарт НПЗП

Серед показань для застосування диклофенаку – препарат **Диклоберл®** (виробник «Берлін-Хемі АГ», Німеччина), на відміну від інших ліків, які використовують при гострих і хронічних больових синдромах, є біль у попереку. Диклофенак належить до похідних арилоцтової кислоти, що зумовлює його здатність накопичуватися саме в тих зонах, де запалення є найінтенсивнішим. Диклофенак прицільно діє на біль, без широкого впливу на організм, що знижує ризик виникнення побічних ефектів із боку інших органів та систем. Цим від вигідно відрізняється від некіслотних засобів, які поширюються рівномірно та накопичуються у жировій тканині внаслідок високої ліпофільності, що збільшує ймовірність розвитку ускладнень і несприятливих явищ.

Диклоберл® ретард 100 мг – желатинова капсула з формулою еудрагіт, гранули діючої речовини препарату, які повільно та рівномірно вивільнюються протягом доби, що дозволяє досягти максимального клінічного ефекту з доведеною тривалістю. Вивільнення діючої речовини відбувається у ШКТ, що дозволяє звести до мінімуму негативну дію на слизову оболонку шлунка. Препарат полегшує біль та зменшує запалення різного ступеня інтенсивності при больових станах, включно з патологією суглобів. Диклоберл® ретард 100 мг доцільно використовувати при:

- травмах, зокрема переломах;
- болю в попереку, розтягненнях, вивихах;
- ортопедичних, стоматологічних та інших незначних оперативних втручаннях.

Диклоберл® ретард 100 мг має зручну форму застосування – одна капсула на добу. Препарат дає можливість впливати на ноцицептивний ХБ. Середній пік концентрації у плазмі досягається за 5-6 год, тривалість дії – упродовж 24 год.

У клінічних дослідженнях було доведено вибіркочу здатність накопичення Диклоберлу в синовіальній рідині порівняно з концентрацією препарату в плазмі крові. Це дає можливість прицільно діяти саме з метою втамування болю при суглобово-кісткових порушеннях.

Диклоберл® N75 – форма препарату для внутрішньом'язового введення. Максимальна концентрація у крові досягається через 20 хв, що забезпечує його швидку дію. Ефект триває близько 4 год. Препарат застосовують для лікування запальних і больових синдромів опорно-рухового апарату, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної коліки, болю/набряку після травм і операцій, тяжких нападів мігрені.

Диклоберл® 100 і Диклоберл® 50 – супозиторії для ректального введення, що використовують для лікування гінекологічних захворювань, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням (наприклад, первинна дисменорея та аднексит, урологічні патології). Максимальна концентрація у крові досягається через 1 год, тривалість дії – упродовж 5 год. При використанні даної лікарської форми зменшується негативний вплив на ШКТ.

Завдяки різним формам препарату є можливість застосовувати грамотний та професійний підхід до лікування гострого і хронічного больових синдромів, поліпшуючи якість життя пацієнтів.

Підготувала Людмила Тепла

Практичні аспекти медичної психології: обмін досвідом фахівців у галузі психічного здоров'я

У квітні 2021 р. в онлайн-форматі відбулася щорічна науково-практична конференція «Медична психологія 15.0: аспекти практичної діяльності», присвячена ювілею медико-психологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ). Пропонуємо до вашої уваги огляд доповідей, що прозвучали в межах заходу.

Превенція посттравматичного стресового розладу: міф чи реальність?

Із доповіддю на тему «Превенція посттравматичного стресового розладу: міф чи реальність?» виступила к. мед. н., лікарка-психологиня, асистентка кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ ім. О.О. Богомольця Ірина Олександрівна Франкова. За статистикою, 50% жінок і 60% чоловіків принаймні один раз у житті стикалися із травматичною подією. Це можуть бути як техногенні аварії, так і фізичне або сексуальне насильство, катування, раптова звістка про смерть чи серйозне захворювання близької людини, вимушене переміщення, дитячі травми тощо.

Під час такої ситуації людина відчуває гострий стрес, за якого виділяється значна кількість гормонів; головним серед них є кортизол. На вироблення кортизолу передусім впливають мигдалеподібні тіла, або амігдала, що відповідають за сприйняття, емоції та увагу. Завдяки зв'язку із зоровою корою амігдала підсилює значення емоційних стимулів ще до того, як вони будуть усвідомлені, та відповідає за формування травматичної пам'яті.

Спікерка наголосила, що функціональна магнітно-резонансна томографія дозволяє дослідити, як зорова і слухова кора гіперактивуються більшою мірою на емоційно-заряджений стимул, а при ураженні амігдала цього не відбувається. Саме тому такі люди часто наражають себе на небезпеку (LeDoux, 1994).

Амігдала пов'язана з іншими важливими факторами ЦНС, такими як:

- гіпоталамус (серцебиття/гормони стресу);
- дорсальне ядро вагуса (розлади шлунка);
- парабрахіальне ядро (зацишка);
- ретикулярне ядро каудального моста (перелети);
- центральна сіра зона (соціальне уникнення/завмирання).

Саме через це люди відчувають симптоми, схожі на панічну атаку, не тільки протягом нападів паніки, страху чи соціальної фобії, але й під час посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Це відбувається, коли людина стикається з об'єктом або явищем, що нагадують їй про травматичну подію (Ressler, 2012).

Реакція на стрес залежить від низки факторів, як-от час, індивідуальна мінливість, передбачуваність, керованість. Детермінанти індивідуальної сприйнятливості в різних проявах регулюють перехід реакції на стрес у хронічну форму або одужання (вразливість/резистентність) (рисунк). Таким чином, моніторинг цих чинників має вирішальне значення для правильної інтерпретації наслідків стресу в головному мозку. Тож основним завданням дослідників стає визначення предикторів таких індивідуальних патернів реагування (Sousa, 2016; PMGP, 2017).

Емоційний тригер активує амігдалу, а вона — гіпокамп (модифікація поведінки в майбутньому), завдяки чому створюються суб'єктивність спогадів, поведінки та складність у забуванні емоційних подій. Система нейропластичності — це еволюційна здатність мозку, яка формує відповідну поведінку для захисту від небезпеки. Вона відіграє ключову роль у запам'ятовуванні та забуванні травматичних подій, а за її ригідності виникають розлади, пов'язані зі страхом.

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 11-го перегляду (МКХ-11), діагностувати ПТСР можна за наявності таких компонентів, якщо вони з'явилися у хворого через ≥1 місяць після травматичної події:

- повторне переживання ситуації;
- поведінка уникнення;
- відчуття загрози;
- порушення функціонування в особистісній, сімейній, соціальній, освітній, професійній сферах.

До поширених проявів ПТСР належать: дисфорія, соціальна ізоляція, дисоціативні

симптоми, соматичні скарги, суїцидальні думки/поведінка, надмірне вживання алкоголю або психоактивних речовин, гнів, сором, сум, приниження чи провини, тривожність, паніка, обсесії/компульсії у відповідь на спогади тощо.

Траєкторії розвитку ПТСР після грі стресору

У дослідженні за участю японських військово-службовців — ліквідаторів наслідків землетрусу 2011 р. (n=53700) — визначали тяжкість впливу травматичної події через 1, 6, 12, 36 та 72 місяці після дії стресору. Дослідники виділили п'ять різних траєкторій розвитку ПТСР. Перша група включала резилієнтних ліквідаторів (55%), на яких травма жодним чином не вплинула. До другої увійшли 25% суб'єктів, які мали симптоми ПТСР, проте через шість місяців їхній стан поліпшився без втручання фахівців. До третьої групи (10%) увійшли особи з повільним одужанням, які проходили реабілітацію протягом 72 місяців. Учасники четвертої (4%) відчували страх значною мірою (хронічний перебіг ПТСР), і цей показник не змінювався протягом усього експерименту. До п'ятої когорти (6%) увійшли ліквідатори з відкладеним початком ПТСР (Nagamine et al., 2020).

Особливості перебігу ПТСР

Перші симптоми ПТСР діагностують протягом трьох місяців після впливу травматичної події. Майже 50% осіб із цим розладом відчувають повне одужання через три місяці від початку симптомів. Затримки у проявах симптоматики ПТСР можуть статися навіть через роки після впливу травматичної події, а симптоми та перебіг розладу — суттєво змінюватися з часом. Повторення симптомів інколи відбувається після впливу нагадувань, додаткових життєвих стресорів або травматичних подій. Деякі особи з діагнозом ПТСР відчувають стійкі симптоми без ремісії протягом місяців або років.

Більшість людей після травматичної події не мають ПТСР завдяки спонтанному процесу зцілення, проте в 10-20% можуть розвинути посттравматичні стресові, депресивні або тривожні розлади. Ізраїльські вчені розробили модель «вікно можливостей» (або «golden hours»), в основу якої покладено вторинну превенцію хронічної психопатології для зміни розвитку розладу через вплив на консолідацію пам'яті у перші 6-24 год після травматичної події (Zohar et al., 2017).

Втручання огразу після травми Психофармакологічні інтервенції

У перші години та першу добу після травматичної події не слід призначати бензодіазепіни, снодійні Z-класу і вживати алкоголь (Guina, 2015). Це зумовлено низкою причин, як-то:

1. Підвищення рівня ПТСР через підсилення ефекту γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) і блокада нормальної реакції гіпоталамо-надниркової осі.

2. Перешкода нормальному процесу горя (Celpin et al., 1996).

3. Алкоголь є непрямым агоністом ГАМК (імітує ГАМК-ефект на головний мозок і діє як бензодіазепіни).

Перевагу слід надати гігієні сну. У період перша доба — перший місяць призначення бензодіазепінів слід обмежити або застосовувати лише за потреби, протягом нетривалого часу.

Психологічні інтервенції

У перший місяць після травми необхідно визначити джерело підтримки та роз'яснити пацієнтові доцільність комунікації з людьми, яким він довіряє (Ozer et al., 2003). Рекомендовано перевірити безпеку та задоволення основних потреб (серед яких їжа, гігієна), надати постраждалому доступ до інформації та поради повернутися до звичайного розпорядку або продовжити рутинну діяльність (ВООЗ, 2013). Протягом першої години — першої доби не слід проводити сесію психологічного дебрифінгу (зокрема груп «емоційних підсумків») (NICE, 2005; Sijbrandij, 2006).

Наприкінці виступу І.О. Франкова підсумувала: працюючи з пацієнтами, які стали жертвами травматичної події, слід пам'ятати про спонтанний процес зцілення та наявність «вікна можливостей». Важливо впроваджувати знання про психологічну травму в організаційну культуру та політику надання медичної допомоги, інтегрувати фахівців із психічного здоров'я у медичних установах.

Медико-психологічні особливості пацієнтів із судинною деменцією залежно від локалізації вогнища ураження

Результатами власного дослідження медико-психологічних особливостей когнітивних порушень в осіб із судинною деменцією залежно від локалізації вогнища ураження поділився лікар-психіатр Центральної клінічної лікарні ДП «Укрзалізниця» (м. Харків) Олександр Олександрович Злобін. За його словами, судинна деменція, спричинена різними за генезом, об'ємом та локалізацією органічними ушкодженнями тканин головного мозку, проявляється широким спектром супутньої нейропсихіатричної симптоматики. Однак, незважаючи на очевидний зв'язок між локалізацією судинних уражень та психопатологічними симптомами, вплив фізичних характеристик мозкових пошкоджень на нейропсихіатричну симптоматику залишається маловивченим.

Під час аналізу були обстежені 157 пацієнтів із діагнозом судинної деменції, яких розділили на п'ять груп залежно від локалізації

патологічного процесу: з ураженням у лобовій (n=22), скроневій (n=18), тім'яній (n=17), потиличній частках (n=15) та із тотальним ураженням головного мозку (n=68). Дослідники використовували такі методи: клінічний (психопатологічний), психодіагностичний (нейропсихіатричний) опитувальник [NPI], клініко-статистичний (критерій Краскела — Уолліса та χ-квадрат). За допомогою клінічного методу та NPI було вивчено психопатологічні особливості когнітивних порушень в осіб із судинною деменцією залежно від локалізації вогнища ураження.

Дослідники дійшли певних висновків щодо нейропсихологічних особливостей хворих з ураженням певних структур, як-то:

1. **Лобові частки.** У пацієнтів даної групи було виявлено відсутність проявів апатії, незважаючи на її значну частоту в інших групах, а також найбільшу інтенсивність та поширеність ейфорії, найнижчу частоту і найменшу виразність тривожності. Також відзначено найвищу частоту галюцинаторних феноменів. Під час підбору тактики лікування таких хворих доцільним є проведення ретельнішого скринінгу на наявність позитивної симптоматики.

2. **Скроневі частки.** У цих пацієнтів спостерігалися найвища поширеність та інтенсивність апатії. Таким хворим слід призначати активувальну психотерапію та/або розгальмовувальні психофармакологічні засоби.

3. **Тім'яні частки.** У даній когорті хворих за низької поширеності тривоги відзначено значну її інтенсивність, хоча така дисоціація не була характерною для інших груп. Цей факт може зумовлювати необхідність ретельнішого обстеження таких пацієнтів із метою вчасного виявлення тривоги для раннього початку лікування.

4. **Потиличні частки.** У таких осіб відзначали найнижчу частоту та виразність порушень сну, а також найінтенсивніші депресивні переживання при їх помірній поширеності. Однак хворі не продемонстрували статистично значущого підвищення частоти чи виразності психопатологічної симптоматики порівняно з іншими групами, а тому не потребують специфічної превентивної тактики щодо можливості виникнення супутніх нейропсихіатричних порушень.

5. **Тотальне ураження мозку.** У цій популяції пацієнтів спостерігалися найнижчі поширеність та інтенсивність маячних переживань, дратівливості та агітації. Така тенденція маячіння може бути зумовлена значним об'ємом ураження нейронних структур, що не дає можливості розвинути повноцінним маячним ідеям через сильне пошкодження анатомо-фізіологічного субстрату.

Загалом в осіб із тотальним ураженням головного мозку судинного генезу спостерігалися невисокі поширеність та інтенсивність психопатологічної симптоматики порівняно з іншими групами. Звертає на себе увагу висока частота та виразність порушень сну в даній категорії пацієнтів. Однак, зважаючи на наявність статистично значущих відмінностей за цим параметром лише у 4-й та 5-й групах, проведення специфічної діагностики чи лікування не є доцільним.

Серед клінічно значущих проявів у пацієнтів усіх груп були відсутні такі компоненти:

- **розгальмованість** (компонент Н) — це може бути пояснено інтерпретацією наявних поодиноких елементів розгальмованої поведінки в межах діагностування компоненту І (*дратівливість*) через схожий зміст запитань у даних субшкалах;
- **неадекватна рухова поведінка** (компонент J) — пояснюється депривацією внаслідок неврологічного дефіциту, сформованого як результат постінсультних станів / тяжкої дисциркуляторної енцефалопатії;
- **порушення харчової поведінки** (компонент L) був виявлений тільки в одній особі з ураженням у тім'яній частці; така низька поширеність може бути зумовлена локалізацією центрів голоду та спраги у стовбурі головного мозку, ураження якого в обстежуваного контингенту не відбувалося.

Підготував **Денис Соколовський**

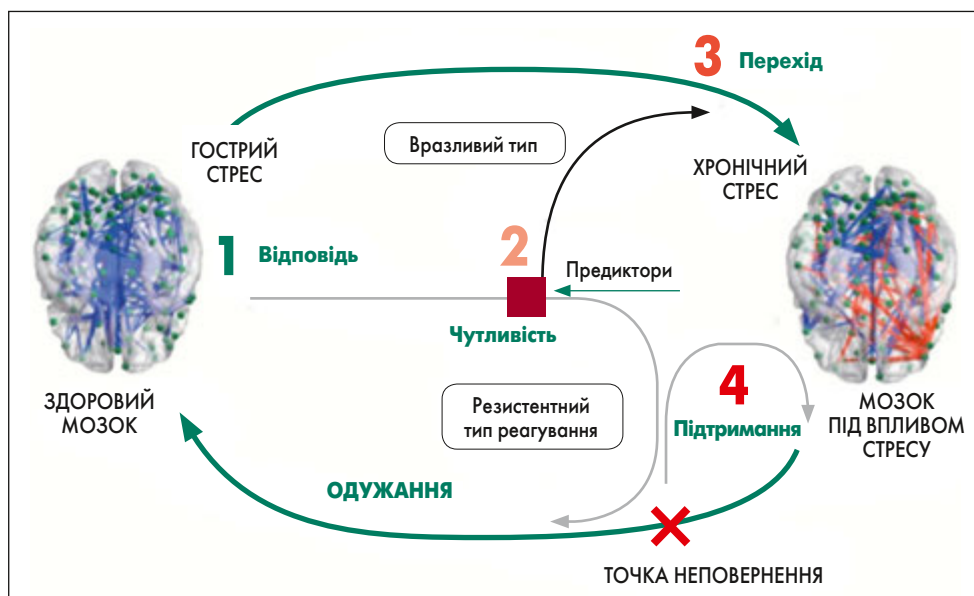


Рисунок. Схема регуляції переходу реакції на стрес у хронічну форму або одужання

COVID-19 та депресія: що нового у сфері сучасної психофармакології

Згідно з визначенням ВООЗ, здоров'я – це стан повного фізичного, психічного та соціального добробуту, а не лише відсутності хвороби або недуги. Безумовно, пандемія COVID-19 має суттєвий вплив не лише на фізичне, але й соціальне та психічне благополуччя населення. Психічні розлади, пов'язані з COVID-19, є однією з найактуальніших проблем сьогодення. Сучасним діагностичним, терапевтичним і реабілітаційним аспектам неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, зокрема впливу інфекції SARS-CoV-2 на психічне здоров'я населення та доказовим стратегіям менеджменту осіб із психічними розладами в умовах пандемії COVID-19 було присвячено Всеукраїнську науково-практичну онлайн-конференцію з міжнародною участю «Сучасні стратегії діагностики та лікування неврологічних і психічних захворювань», що відбулася 25-26 березня 2020 р.

Особливості лікування психічних розладів на тлі COVID-19



Доповідь на тему «Постковідний синдром: здоровий, але хворий, та як змінилася постковідна депресія: особливості та лікування. І нарешті – до чого тут Давос – 2020?» представив до уваги слухачів д. мед. н., професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ) **Олег Созонтович Чабан**. Спікер наголосив,

що умови життя в сучасному світі змінюються надзвичайно швидкими темпами. Він зазначив, що пандемія COVID-19 створила нову епідемію емоційних проблем, і навіть після її закінчення суспільство очікує «цунамі психічних захворювань» із довгостроковим впливом на психічне здоров'я населення.

Прогнозується, що поширеність психічних розладів зросте після пандемії як результат довготривалих наслідків, обмежувальних заходів (дистанціювання, карантину) та соціально-економічних проблем. Понад 50% пацієнтів, які вилікувалися від COVID-19, страждають на постійну тривогу, тривогу та депресію незалежно від тяжкості перенесеної хвороби (ESCMID, 2020). Близько 3/4 хворих на COVID-19 після виписки з лікарні мають принаймні одну з таких проблем, як розлади сну, тривога, депресія або астенія (Huang et al., 2020).

У британському дослідженні клінічної картини COVID-19 психічні розлади були найпоширенішими симптомами після респіраторних проявів та частіше спостерігалися у молодших пацієнтів. Майже у половини учасників був зареєстрований вперше виявлений психоз, тоді як у решти відзначали прояви когнітивного дефіциту та/або афективні розлади (Varatharaj et al., 2020).

Систематичний огляд і метааналіз нейропсихіатричних наслідків впливу інфекції SARS-CoV-2 та MERS-CoV продемонстрував, що в гострому періоді цих захворювань у 27,9% пацієнтів мають місце сплутаність свідомості, у 32,6% – зниження настрою, у 34,1% – когнітивний дефіцит (погіршення пам'яті), у 35,7% – тривога та у 41,9% – розлади сну (Varatharaj et al., 2020).

О.С. Чабан також представив результати власних досліджень постковідних психічних розладів, що були проведені на базі кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ ім. О.О. Богомольця. За отриманими даними, у різні періоди COVID-19 можна виділити такі психічні порушення:

- COVID-19, гострий період (до 4 тижнів) – сплутаність свідомості, депресія, астенія;
- COVID-19, затяжний гострий період (4–12 тижнів) – депресія, астенія, когнітивне зниження;
- COVID-19, постковідний синдром – астенія, порушений сон, тривога, фобії, розлади адаптації, панічні атаки;
- COVID-19, віддалені наслідки (після 6 місяців від негативного результату полімеразної ланцюгової реакції на SARS-CoV-2) – obsesивно-компульсивний, посттравматичний стресовий (ПТСР), тривожно-панічні розлади, соціальна фобія, когнітивні порушення, зміни поведінки.

Отже, перебіг COVID-19 важливо оцінювати не лише поточно, але й в аспекті довготривалих наслідків захворювання.

Психологічні наслідки пандемії COVID-19

Психологічний вплив карантину вже було оцінено під час попередніх епідемій (атипової пневмонії, лихоманки Ебола тощо). У зв'язку з карантинном серед населення ще протягом трьох наступних років відзначається зростання випадків ПТСР, тривоги та депресії. До появи цих розладів призводять такі фактори, як тривалість карантину, страх, що заразиться близькі, брак ясності в інформації, наданій владою, економічна нестабільність (Li Duan et al., 2020).

Проведене в Китаї дослідження Q. Mei et al. (2021), присвячене вивченню порушень психічного здоров'я серед 4328 раніше госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 порівняно з контрольною групою (n=1500), продемонструвало, що:

- 14,2 і 12,2% тих, хто вижили після COVID-19, мали клінічно виражену депресію та тривогу відповідно;
- при порівнянні з контрольною групою ризик депресії та тривоги серед осіб, які пережили COVID-19, був значно вищим.

Щодо ризику розвитку ПТСР, значну роль відіграє ставлення особи до навколишнього світу. Так, згідно з результатами дослідження C. Vazquez et al. (2021), пацієнти з COVID-19, які сприймали навколишній світ у позитивному аспекті – як дружній, відкритий, цікавий, після перенесеного COVID-19 демонстрували так званий посттравматичний ріст. Водночас в осіб із COVID-19 зі ставленням до нього як ненадійного, небезпечного та агресивного відзначали швидке формування всіх симптомів ПТСР із подальшим погіршенням психічного здоров'я. Професор підкреслив, що потужний залякувальний вплив ЗМІ на свідомість навіть психічно здорових людей спричиняє оцінювання зовнішнього світу як небезпечне та призводить до підвищення ризику розвитку ПТСР.

Безумовно, епідемія та пандемія негативно впливають на психічне здоров'я не лише пацієнтів, але й робітників медичної сфери. Згідно з даними J. Lai et al. (2020), після спалаху атипової пневмонії 2003 р. лікарі ще три роки зловживали алкоголем та мали інші залежності. У китайських лікарів та медсестер, які працювали із хворими на COVID-19, зафіксовано зростання рівнів тривоги й депресії. Цікавими є також результати дослідження N. Bezerra Mota et al. (2020), згідно з якими сновидіння осіб, які хворіють або перехворіли на COVID-19, змінилися: під час сну суттєво зросли переживання страху, злості, безпорадності та тривоги.

Чому ж афективні розлади пацієнтів часто проходять повз увагу лікарів-інтерністів? Лектор виділив такі можливі причини:

1. Афективні розлади сприймаються як «закономірні» при тяжких тривалих соматичних хворобах.
2. Зусилля лікарів спрямовані на стабілізацію та підтримання життєво важливих функцій, тоді як психічне здоров'я втрачає пріоритетність допомоги.
3. У лікарів недостатньо знань та розуміння щодо біологічного виживання пацієнтів при діагностично неперифікованих та нелікованих психічних порушеннях, зокрема афективних розладах.
4. Не повністю враховуються кінцеві точки терапії – повернення функціональності та поліпшення якості життя хворого. Наслідки психопандемії для пацієнтів лікаря загальної практики є такими:
 - у кожного другого пацієнта відзначаються явні емоційні проблеми аж до емоційних розладів (тривоги та депресії);
 - у структурі хронічного болювого синдрому стають виразними фобічна, тривожна або депресивна складові;
 - дуже часто спостерігаються виразна астенія та апатія;
 - усе частіше при ускладненнях описуються психотичні прояви (галюцинаторно-параноїдний синдром, делірій).

Особливості діагностування та контролю психічних розладів

Доповідач наголосив, що встановлення психіатричного діагнозу (кластер F діагнозів МКХ-10) – прерогатива виключно лікаря-психіатра. Водночас лікарі-інтерністи для опису психічних розладів мають нагоду користуватися назвами синдромів або симптомокомплексів (наприклад, депресивний, тривожний, тривожно-депресивний, іпохондричний синдроми та ін.). Також клініцисти можуть застосовувати назви феноменів (як-то стійке безсоння, емоційна лабільність, тривожність тощо), виставляти діагнози під знаком питання (наприклад, «депресивний розлад?»), шифрувати емоційні проблеми шифром R45 (симптоми та ознаки, що належать до емоційного стану, серед яких «нервозність»).

У менеджменті осіб із психічними розладами, пов'язаними з COVID-19, важливе місце належить правильному та своєчасному призначенню препаратів групи антидепресантів (АД). Вплив АД на перебіг COVID-19 є предметом активного обговорення науковою спільнотою. Зокрема, на підставі протизапального і потенційного противірусного ефекту селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗЗСН), N. Hoertel et al. (2020) припустили, що АД цих класів можуть бути ефективними засобами для лікування COVID-19. Результати дослідження демонструють, що застосування есциталопраму, флуоксетину та венлафаксину асоційоване з достовірно нижчим рівнем інтубації та смерті (p<0,05).

Трициклічні АД (ТЦА) не є препаратами вибору при COVID-19 через їх кардіотоксичність (Luukx et al., 2020).

Ефективність застосування вортиоксетину в пацієнтів із великим депресивним розладом

Одним із сучасних найефективніших АД, що представлені нині на фармацевтичному ринку України, є **Брінтеллікс** (виробник «Х. Лундбек А/С»), діючою речовиною якого є вортиоксетин. Спікер представив до уваги аудиторії результати дослідження В. Сао et al. (2019), присвяченого вивченню ефективності застосування вортиоксетину в пацієнтів із великим депресивним розладом (ВДР). Згідно з даними ретроспективного аналізу відкритої фази випробування, зменшення проявів ангедонії на тлі приймання вортиоксетину корелювало з поліпшенням загального функціонування та якості життя хворих. Як свідчать С. Katona et al. (2012) та А. Mahabeshwarkar (2020), у пацієнтів, що приймали вортиоксетин, спостерігалось відновлення когнітивних функцій.

Олег Созонтович підкреслив, що **Брінтеллікс** – АД із доведеною ефективністю, що характеризується позитивним впливом як на емоційну, так і когнітивну сферу.

Наприкінці доповіді професор представив вимоги роботодавців до працівників згідно з даними, озвученими на щорічному економічному форумі 2020 р. у Давосі (Швейцарія). Так, критерії запиту найближчого майбутнього – мультизадачність, можливість швидкого перенавчання, креативність, робота в команді, постійна освіта, принципово нові види діяльності та робота без кордонів.

Топ-10 навичок, якими повинні володіти сучасні працівники:

1. Розв'язання комплексних задач.
2. Критичне мислення.
3. Креативність.
4. Уміння керувати людьми.
5. Взаємодія зі співробітниками.
6. Емоційний інтелект.
7. Уміння приймати рішення.
8. Орієнтація на клієнта.
9. Уміння вести переговори.
10. Гнучкість мислення.

Отже, роботодавці очікують від своїх працівників високих когнітивних здібностей, тобто здатності до постійного підвищення кваліфікації, перепідготовки та навчання впродовж життя. Це ще раз підтверджує, що за призначення психофармакологічних препаратів важливо враховувати їх вплив як на емоційну, так і на когнітивну сферу.

Депресія: відповіді на запитання



Із доповіддю на тему «Депресія: відповіді на запитання» виступила завідувачка кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського, д. мед. н., професорка **Олена Петрівна Венгер**. Вона підкреслила, що депресія – це не просто поганий настрій, а складний розлад із широким спектром емоційних (пригніченість, дратівливість,

ангедонія та ін.), когнітивних (зниження уваги, швидкості міркувань тощо) та фізичних (наприклад, зміна маси тіла, інсомнія/гіперсомнія, статевая дисфункція) симптомів.

Доповідачка навела деякі факти про депресію:

- на депресію страждає 350 млн осіб у світі;
- жінки хворіють удвічі частіше, ніж чоловіки;
- чоловіки рідше зізнаються в тому, що в них депресія, а лікарі – підозрюють у них цей розлад;
- рівень самогубств серед чоловіків у 4 рази вищий, ніж у жінок; водночас жінки частіше роблять спроби суїциду;
- як у чоловіків, так і у жінок депресія корелює з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця, але при цьому високий рівень смертності відзначається лише у чоловіків;
- депресія у чоловіків часто «маскується» вживанням алкоголю, наркотиків або соціально поширеною звичкою багато працювати.

Згідно з Діагностичним та статистичним посібником із психічних розладів 5-го видання (DSM-V), для встановлення діагнозу депресії у пацієнта має спостерігатися зниження задоволення/інтересу практично до всіх видів активності або пригнічений настрій упродовж більшої частини дня майже щодня. На додаток до цих первинних емоційних симптомів, хворі можуть повідомляти про почуття відчаю, нікчемності, неадекватне відчуття провини і суїцидальні думки.

Далі професорка зосередила увагу слухачів на взаємозв'язку когнітивної сфери та депресії. Когнітивні функції включають такі сфери пізнавальної діяльності, як пам'ять, увага, гнозис (здатність розрізняти предмети за чуттєвим сприйняттям), мова, праксис (здатність набувати, зберігати й використовувати різноманітні рухові навички) та інтелект.

Вплив депресії на когнітивні функції

Депресія може істотно впливати на когнітивну складову пацієнтів, погіршуючи когнітивні функції, зокрема увагу, здатність приймати рішення та складати плани, а також пам'ять, швидкість опрацювання інформації тощо. Когнітивні розлади є дуже поширеними і стійкими при депресії навіть після завершення лікування, при цьому підвищення когнітивних функцій часто відстає від поліпшення настрою. Згідно з результатами дослідження Н.Н. Conradi et al. (2011), когнітивні розлади поширені серед пацієнтів із депресією як під час загострення (наявні до 94% часу загальної тривалості епізоду), так і в період ремісії (спостерігаються протягом 44% загального періоду ремісії).

Когнітивні розлади при ВДР обтяжують перебіг захворювання, суттєво погіршують якість життя та функціонування пацієнтів і асоційовані з поганим результатом лікування.

Наявність когнітивних розладів у пацієнтів із депресією корелює з:

- підвищеною імовірністю повторного загострення — пацієнти із залишковими когнітивними симптомами ризикують повторно мати депресивний епізод;
- низьким рівнем функціонування — когнітивні симптоми пов'язані з погіршенням функцій та зниженням якості життя пацієнта;
- низьким рівнем функціонування у довготривалій перспективі — тяжкість когнітивних симптомів є незалежним та важливим предиктором погіршення функцій у майбутньому.

Причинами розвитку когнітивних розладів при депресії є:

1. Зниження синтезу та активності нейромедіаторів, що є нейрохімічним механізмом виникнення емоційних розладів (моноамінова доктрина), тобто зменшення кількості серотоніну, дофаміну та норадреналіну в синапсах і зниження активності цих систем: серотонін відповідає за мотивацію, необхідну для процесів пізнання; дофамін необхідний для здійснення перемикання уваги, реалізації мнестичної координації; норадреналін пов'язаний із запам'ятовуванням інформації, що надходить до органів чуття.

2. Депресія активує вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, порушує нейросинтез та впливає на нейропластичність, що спричиняє формування атрофічних змін.

3. Дизсомнія знижує активність кори головного мозку, що призводить до погіршення концентрації уваги, сприйняття інформації, пізнавальної діяльності.

Нейродегенеративні зміни при депресії відбуваються у таких зонах головного мозку, як префронтальна кора, мигдалеподібне тіло, гіпокамп та ін. При цьому дисфункція мигдалеподібного тіла у пацієнтів із депресією зумовлює порушення його зв'язку з гіпокампом та погіршення емоційної пам'яті. Цікаві результати продемонструвало дослідження біолога І. Christie (Дюкський університет, США): дві години мовчання сприяють розвитку клітин у гіпокампі, тобто мовчання може асоціюватися з поліпшенням когнітивних функцій.

Стурбованість щодо наявності когнітивних дисфункцій у пацієнтів із ВДР повинні викликати фрази на кшталт «не можу запам'ятати», «повільно думаю», «важко приймати рішення», «складно підібрати слова», «не можу сконцентруватися», «тяжко зрозуміти складні запитання» тощо. Когнітивні симптоми, що спостерігаються у пацієнтів із депресією, умовно можна поділити на «гарячі» (вибіркове сприймання та запам'ятовування лише негативних моментів, «депресивна» реакція на навколишній світ) та «холодні» (погіршення всіх пізнавальних процесів).

У той час як порушення настрою інколи послабляються вже у гострій фазі депресії, когнітивні розлади зберігаються значно довше, що потребує підтримувальної терапії та лікування. За його відсутності ці залишкові симптоми можуть призвести до рецидиву захворювання. Згідно з результатами дослідження The STAR*D, когнітивні симптоми продовжують відзначатися у значної частки пацієнтів, які відповідали на лікування АД. Таким чином, звільнення хворих від тягара когнітивної дисфункції може знизити ризик рецидиву депресії.

COVID-19 і когнітивні порушення

Нещодавно були опубліковані результати масштабного дослідження взаємозв'язку COVID-19 і когнітивних порушень. Загалом були проаналізовані дані 84 тис. пацієнтів. Було виявлено, що COVID-19 чинить виразний негативний вплив на когнітивні функції не лише під час захворювання, але й навіть після одужання (Almoria, 2020).

На сучасному фармацевтичному ринку представлена велика кількість АД із різними механізмами дії та доведеною ефективністю щодо поліпшення настрою у пацієнтів із депресією. Разом із тим лише деякі з них мають властивість покращувати когнітивні функції.

О.П. Венгер представила результати власного дослідження, присвяченого порівнянню ефективності **Брінтелліксу** та агомелатину для лікування симптомів ВДР. Як відомо, обидва АД мають властивість поліпшувати когнітивні функції у пацієнтів із депресією. У дослідження було включено 221 пацієнта віком від 25 до 69 років (54,4% жінок та 45,6% чоловіків).

Респондентів розділили на дві групи відповідно до препарату, що використовували для корекції депресивної симптоматики:

- 1-ша група — 51% учасників, які приймали **Брінтеллікс**;
- 2-га група — 49% учасників, які приймали агомелатин.

Депресивні симптоми аналізували на 8-му та 12-му тижнях лікування. Результати оцінювали за допомогою психометричної шкали Монтгомері — Асберг для оцінки депресії (MADRS). Дані структурували за допомогою методів математичної статистики.

Було отримано такі результати дослідження:

- встановлено кращу ефективність **Брінтелліксу** щодо зменшення проявів депресії на 2,2 бала за MADRS ($p < 0,01$);
- **Брінтеллікс** був значно дієвішим за агомелатин згідно з показниками відповіді на терапію на 8-му та 12-му тижнях.

Тож **Брінтеллікс** — АД із мультимодальною дією, що поліпшує глутаматергічну, серотонінергічну, дофамінергічну, ацетилхолінергічну, гістамінергічну нейротрансмісії та знижує активність γ -аміномасляноергічної нейротрансмісії (Pehrson et al., 2020). Було продемонстровано ефективність препарату щодо всіх симптомів депресії, зокрема фізичних (Thase et al., 2016).

Працюючі пацієнти із ВДР, яких лікували **Брінтелліксом**, відзначали поліпшення когнітивних функцій і, як наслідок, показників продуктивності праці (Chokka et al., 2020). У дослідженні А. Fagiolini et al. (2020) пацієнти, які отримували цей препарат, зазначали суттєве поліпшення мотивації та енергійності. Виразне зростання балних показників мотивації та енергійності стійко корелювало з поліпшенням когнітивної діяльності.

Професорка також навела результати метааналізу даних досліджень, згідно з якими **Брінтеллікс** суттєво поліпшував аспекти когнітивного функціонування на відміну від плацебо. При цьому інші АД, зокрема СИЗС, негативно впливали на когнітивні функції. Згідно з метааналізом С. Katona et al. (2012), застосування **Брінтелліксу** порівняно з дулоксетином асоціювалося зі стабільнішим поліпшенням аспектів когнітивного функціонування при ВДР.

Наприкінці доповіді лекторка зазначила, що за даними метааналізу J. Barth et al. (2013) у пацієнтів із депресією найбільш ефективним є комбінування медикаментозного лікування та психотерапії. Етапи соціально-трудова реабілітації осіб із депресією включають:

- I етап — лікування в умовах стаціонара одночасно із проведенням біологічної терапії (мета — запобігання госпіталізму та соціальній ізоляції);
- II етап — в амбулаторних умовах (мета — стимуляція соціальної активності, професійне навчання, робота з родичами);
- III етап — в амбулаторних умовах (мета — відновлення індивідуальної та соціальної цінності, робота з сім'єю, створення груп взаємодопомоги).

Таким чином, **Брінтеллікс (вортіоксетин)** — це сучасний високо-ефективний АД, застосування якого у пацієнтів із депресією сприяє не лише поліпшенню настрою, але й відновленню когнітивних функцій. У клінічних дослідженнях продемонстровано ефективність препарату щодо всіх симптомів депресії, зокрема фізичних. На українському фармацевтичному ринку **Брінтеллікс** зареєстрований у дозуваннях 5 та 10 мг. Його застосування дозволяє досягти функціонального відновлення та поліпшення якості життя осіб із депресією. Для пацієнтів із когнітивними порушеннями після перенесеного COVID-19 **Брінтеллікс** є препаратом вибору.

Підготувала **Анастасія Козловська**

Більше інформації про новітні тренди та дискусії міжнародних конгресів із психіатрії та неврології ви знайдете тут:
<https://ukraine.progress.im>

3v



Брінтеллікс — твій план подолання депресії

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

Коротка інформація про лікарський засіб*

Торгова назва: Брінтеллікс. Реєстраційне посвідчення № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 06.03.2020 № 630), термін дії необмежений з 06.03.2020. Діюча речовина: вортіоксетин. Вкрита плівковою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортіоксетину. Антидепресант. Код АТХ N06A X26. Механізм дії вортіоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Вортіоксетин є антагоністом 5-HT₃, 5-HT₇ і 5-HT_{1D} рецепторів, частковим агоністом 5-HT_{1B} рецепторів, агоністом 5-HT_{1A} рецепторів та інгібітором 5-HT транспортера, викликає модуляцію нейротрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У подвійно сліпому плацебо-контрольованому 8-тижневому з фіксованою дозою дослідженні у літніх пацієнтів з депресією (≥ 65 років) вортіоксетин в дозі 5 мг/добу перевершував плацебо при оцінці загального бала за шкалами MADRS і HAM-D24. Антидепресантна ефективність була продемонстрована у хворих з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і у депресивних пацієнтів з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A). Ефективність вортіоксетину в дозах 10 або 20 мг/добу була також показана в 12-тижневому подвійно сліпому зі змінними дозами порівняльному дослідженні з агомелатином в дозах 25 або 50 мг/добу у пацієнтів з ВДР. Вортіоксетин продемонстрував статистично значущу перевагу над агомелатином за загальним балом шкали MADRS і за кількістю пацієнтів, які відповіли на терапію та досягли ремісії і поліпшення за шкалою CGI-I. Вортіоксетин не проявляв будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність 75%. Середній період напіввиведення — 66 годин. Стійка концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 тижні. Показання: Лікування великого депресивного розладу у дорослих. Протипоказання: Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої складової препарату, одночасне застосування з неселективними інгібіторами моноаміноксидаз (MAO) або селективними інгібіторами MAO-A. Застосовувати внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг 1 раз на добу для дорослих віком до 65 років. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшити максимально до 20 мг на добу або знизити мінімально до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжувати лікування принаймні 6 місяців для зміцнення антидепресивного ефекту. Лікування Брінтелліксом можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження доз. Дозу 5 мг вортіоксетину один раз на добу завжди слід використовувати як початкову дозу для пацієнтів віком ≥ 65 років. Застосування дітям не рекомендується. Пацієнтів та їх опікунів слід попередити про необхідність моніторингу клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негайно, якщо наявні ці симптоми. Судоми є потенційним ризиком при застосуванні антидепресантів. Лікування вортіоксетином слід розпочинати з обережністю у пацієнтів, які мають судоми в анамнезі, або у пацієнтів з нестабільною епілепсією. Слід уважно контролювати прояви симптомів серотонінового синдрому або нейролептичного злоякісного синдрому. Брінтеллікс слід призначати з обережністю пацієнтам з анамнезом манії/гіпоманії і припинити застосування, якщо набуває розвитку маніакальна фаза. Як і при застосуванні будь-якого антидепресанту серотонінергічної дії, можливі анамальні крововиливи та кровотечі. Пацієнтам із гіпонатріємією доцільно припинити застосування Брінтеллікс і розпочати відповідне медичне втручання. При лікуванні вортіоксетином пацієнтів з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю слід проявляти обережність. Досвід застосування вортіоксетину вагітним обмежений. Брінтеллікс слід застосовувати, коли очікувана користь для матері буде перевищувати можливий ризик для плода. Побічні реакції: дуже часті — нудота; часті — запор, блювання, свербіж в т.ч. генералізований; нечасті — пітливість у нічний час, гіперемія обличчя; рідкісні — мідріаз; частота невідома — анафілактичні реакції, гіпонатріємія, серотоніновий синдром, кровотеча, набряк, кропив'янка, висипи, безсоння, збурження, агресія. Упаковка: 14 таблеток у блистері, 2 блистери у картонній коробці. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Х. Лундбек А/С, Оттілвей 9, 2500 Валбі, Данія. Дата останнього перегляду: 10.12.2020.

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

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



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

Брінтеллікс
вортіоксетин

Подбайте про щось більше,
ніж лише про настрій

Нейропротекторний потенціал холіну альфосцерату: залучення нейротрофічних сигнальних шляхів

Хвороба Альцгеймера (ХА) – найпоширеніше нейродегенеративне захворювання у світі, що характеризується порушеннями когнітивних функцій та пам'яті. Пошук нових терапевтичних підходів надзвичайно важливий для протидії цьому розладу. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті M. Catanesi et al., у якій викладено результати дослідження ефективності холіну альфосцерату для запобігання загину нейронів у моделях ХА *in vitro*, що представляють ранню стадію хвороби. За отриманими даними, холіну альфосцерат активує нейротрофічний шлях виживання та протидіє згубному ефекту β-амілоїду (Аβ), сприяючи зменшенню апоптотичної загибелі клітин і збереженню морфології нейронів. Матеріал опубліковано у виданні Cell Biology International (2020; 44 (8): 1734-1744).

Холіну альфосцерат (L-α-гліцерилфосфорилхолін [α-ГФХ]), похідне фосфатидилхоліну, може посилювати холінергічну передачу шляхом активації ацетилхоліну в гіпокампі. Холін є важливим нутрієнтом, що відіграє потужну роль у різних шляхах розвитку ХА, як-то холінергічна дисфункція, порушення функції та формування синаптичної мембрани, а також метаболізм фосфоліпідів і метильних груп. При ХА потреба в холіні підвищена, адже його високий рівень у мозку необхідний для виправлення дефектів синапсів (Tayebati, Amenta, 2013).

Захисні ефекти α-ГФХ продемонстровано як на експериментальних моделях, так і в дослідженнях за участю пацієнтів з інсульт (De Jesus Moreno Moreno, 2003). Крім того, α-ГФХ чинив сприятливий вплив при ХА та деменції в подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (Gavrilova et al., 2018; Tayebati et al., 2009). Також на моделі *in vivo* було описано потенційну терапевтичну дію α-ГФХ за когнітивних порушень, спричинених індукованими пілокарпіном судомами (Lee et al., 2017, 2018).

Нещодавно A. Cuello et al. (2019) запропонували гіпотезу щодо ролі кортикальної холінергічної системи в патогенезі ХА. Вони повідомили про послаблення трофічної підтримки фактором росту нервів (ФРН), що призводить до втрати холінергічних нейронів базального переднього мозку. В межах іншого дослідження спостерігався позитивний ефект добавок холіну в дорослому віці. Зокрема, у мишей із ХА було показано уповільнене прогресування патології та поліпшення результатів поведінкових тестів. На додаток, вживання добавок холіну сприяло зменшенню мікрогліозу та відкладенню Аβ (Wang et al., 2019).

Холінергічні нейрони базального переднього мозку залежать від ФРН, потрібного для підтримки холінергічного фенотипу у дорослому віці та виживання нейронів під час розвитку. M. Catanesi et al. (2020) висунули гіпотезу про зміну шляху, який контролює дозрівання попередника ФРН (про-ФРН) до ФРН, у разі виникнення ХА. Порушення шляху дозрівання ФРН було продемонстроване при ХА

та амілоїдних патологіях. Ця гіпотеза базується на прогнозованому зниженні когнітивних функцій, що має місце у пацієнтів із синдромом Дауна, в яких розвивається ХА. Останні повідомлення свідчать, що холінергічна система, а отже і ФРН можуть відігравати ключову роль у патогенезі ХА. Тому холінергічна терапія є корисною для збереження нейронів базального переднього мозку, що матиме важливе значення при лікуванні осіб із ХА.

За наявними даними, біосинтез та сигнальний шлях мозкового нейротрофічного фактора (МНТФ) залучені в патогенезі ХА (Budni et al., 2015). Дослідження S. Peng et al. (2005) показало, що рівень зрілого МНТФ в тім'яній корі знижується при розвитку ХА. Це дозволяє припустити, що порушення гомеостазу МНТФ є ранньою подією в патогенезі ХА (Zhang et al., 2012).

Останніми роками брак ефективної терапії нейродегенеративних захворювань зумовив значний інтерес до використання холіну альфосцерату. Було продемонстровано його потужний нейропротекторний потенціал щодо поліпшення когнітивних функцій та відстрочення початку деменції (Castelli et al., 2020). α-ГФХ сприяв купіруванню зниження когнітивних функцій та проявів деменції (De Jesus Moreno Moreno, 2003; Lee et al., 2017). Однак механізми, що лежать в основі стимулювальної дії α-ГФХ і приводять до когнітивного поліпшення, на тепер переважно невідомі.

У дослідженні M. Catanesi et al. (2020) для розкриття молекулярних механізмів потенційних нейропротективних ефектів α-ГФХ було використано модель ХА *in vitro*, що представляє ранню стадію захворювання. Зокрема, автори вивчали вплив α-ГФХ до та після індукції ушкодження мозку внаслідок відкладення Аβ.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використовували:

- лінію клітин людської нейробласти SH-SY5Y, що застосовується для моделювання ХА *in vitro*, модифіковане середовище DMEM та бичачу ембріональну сироватку;
- первинні антитіла: кролячі поліклональні антитіла до людських нейрофіламенту 200 (анти-NF200), фосфорильованої протеїнкінази В (анти-p-Akt), фосфорильованого тропоміозинового рецептора кінази В (анти-p-TrkB), про-ФРН (анти-про-ФРН); кролячі моноклональні антитіла до людських МНТФ (анти-МНТФ) та фосфорильованої кінази, регульованої позаклітинними сигналами (анти-p-ERK5); мишачі поліклональні антитіла до людської Jun-N-термінальної кінази (анти-JNK); мишачі моноклональні антитіла до актину, кон'юговані з пероксидазою хрому, та людської каспази 9 (антикаспаза 9);
- вторинні антитіла: козячі до кролячого імуноглобуліну G (IgG), кон'юговані з барвником Alexa Fluor 488; козячі, кон'юговані з пероксидазою, до мишачого та кролячого Ig G.

Культура клітин та експериментальні методи

Клітинну лінію SH-SY5Y висівали на DMEM. Щоб викликати диференціацію, через 24 год після висіву клітини обробляли розчином політранскретиноєвої кислоти й інкубували протягом 72 год, а потім у свіжому середовищі розчинами α-ГФХ із різними концентраціями та/або розчином олігомерного Аβ (1-42), який використовували для моделювання ранньої стадії патогенезу ХА (Brouillette, 2014). Обробку α-ГФХ проводили до та після індукції Аβ-ушкодження.

У першій моделі *in vitro* клітини інкубували з олігомерним Аβ (1-42) протягом 1 год, а потім додавали різні концентрації α-ГФХ. Процедури тривали 24 год. Ця модель імітувала ранню фазу ХА та дозволяла вивчати вплив α-ГФХ на прогресування захворювання. У другій моделі *in vitro* клітини інкубували з різними концентраціями α-ГФХ упродовж 24 год, а потім додавали Аβ (1-42) і підтримували культуру додаткові 24 год. Ця модель імітувала можливі профілактичні ефекти α-ГФХ проти нейродегенерації.

Тест на життєздатність клітин

Культури клітин (контрольні та оброблені), висіані на 96 багатолункових планшетах, інкубували протягом 2 год, після чого оцінювали показник життєздатності колориметричним методом, оснований на кількості утвореного формазану. Життєздатність оцінювали при довжині хвилі 490 нм за допомогою апарату для зчитування, застосовуваного для твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA).

Аналіз білкового спектра та вестерн-блотинг

Для екстракції білка та проведення вестерн-блотингу клітини висівали на чашки Петрі, промивали натрій-фосфатним буфером і зчищали у крижаний буфер для радіоімунпреципітаційного аналізу (Catanesi et al., 2018). Лізат піддавали центрифугуванню, супернатант використовували для електрофорезу в поліакриламідному гелі з додаванням додецилсульфату натрію. Білки з гелю переносили на полівініліденидифторидні мембрани та блокували у знежиреному молоці 1 год.

Мембрани інкубували з первинними антитілами, як-то анти-p-Akt (1:1000), анти-МНТФ (1:500), анти-p-TrkB (1:500), анти-p-ERK5 (1:500), анти-про-ФРН (1:500), анти-JNK (1:500) та антикаспаза 9 (1:1000) протягом ночі при 4 °C. Після промивання мембрани інкубували із вторинними мишачими або кролячими антитілами, кон'югованими з пероксидазою хрому (1:30000). Імунореактивні смуги візуалізували за допомогою хемілюмінесценції.

Імунофлюоресценція

Клітини висівали на мікроскопічні скельця (Benedetti et al., 2017). Після обробки препарати клітин тричі промивали натрій-фосфатним буфером, фіксували 3,7% розчином формальдегіду, блокували 4% розчином бичачого сироваткового альбуміну та інкубували з первинними антитілами (кролячі анти-NF200, 1:200) протягом ночі при 4 °C.

ГЛІАТИЛІН®

Холіну альфосцерат

Проникає через ГЕБ^{1,2}

Сприяє відновленню функцій ЦНС³

Захищає від інвалідизації⁴

- ІНСУЛЬТ^{4,5,6}
- ЧМТ⁷
- ДЕМЕНЦІЯ^{4,8}



- ✓ Оригінальний європейський донор ацетилхоліну з доведеною ефективністю^{1,3}
- ✓ Проникає через гематоенцефалічний бар'єр^{1,2}
- ✓ Володіє пробуджуючим ефектом⁹

- ✓ Обов'язковий компонент терапії пацієнтів після інсульту і ЧМТ на всіх етапах реабілітації^{5,6,7}
- ✓ Найбільша доказова база по лікуванню деменції⁸

1. Саватеева Т.Н., Якушин П.П., Лунькова Н.О., Афанасьев В.В. «...» Структура – функція – терапевтичний ефект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинотических веществ). Атмосфера. Нервные болезни. 2011; 27-36.
2. Tayebati S. K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J. Neurosci. 2011; 31(15):5021-5027.
3. Bergmann M., Pizzolo G. Decylated phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications. Ed. by G. Cvet, F. Paltauf. ACS Press, USA 1995; 229-247.
4. Amenta T., Carotenuto A., Fasanaro AM., Rea R., Traini E. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. Journal of Alzheimer's Disease vol. 56, no. 2, pp. 805-815, 2017. 26 January 2017.
5. Barbagallo S. C. et al. Glycylcholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks//An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. 1994; 717: 253-269.
6. Одино М.М., Волжон И.А., Пирадов М.А. и соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глатилина при остром ишемическом инсульте. Анализы клинической и экспериментальной неврологии, 2010; 4(1): 20-28.
7. Mandat T., Wilk A., Manowicz R., Kozarski A., Zieliński G., Podgórski J.K. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in cerebrovascular injury. J. Neurosci. 2003; 23(11): 4661-4667.
8. Parnetti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data// Drugs & Aging, 2001.
9. Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147.

ITALFARMACO

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404.
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127
dileo-farma.com.ua

Dileo
FARMA

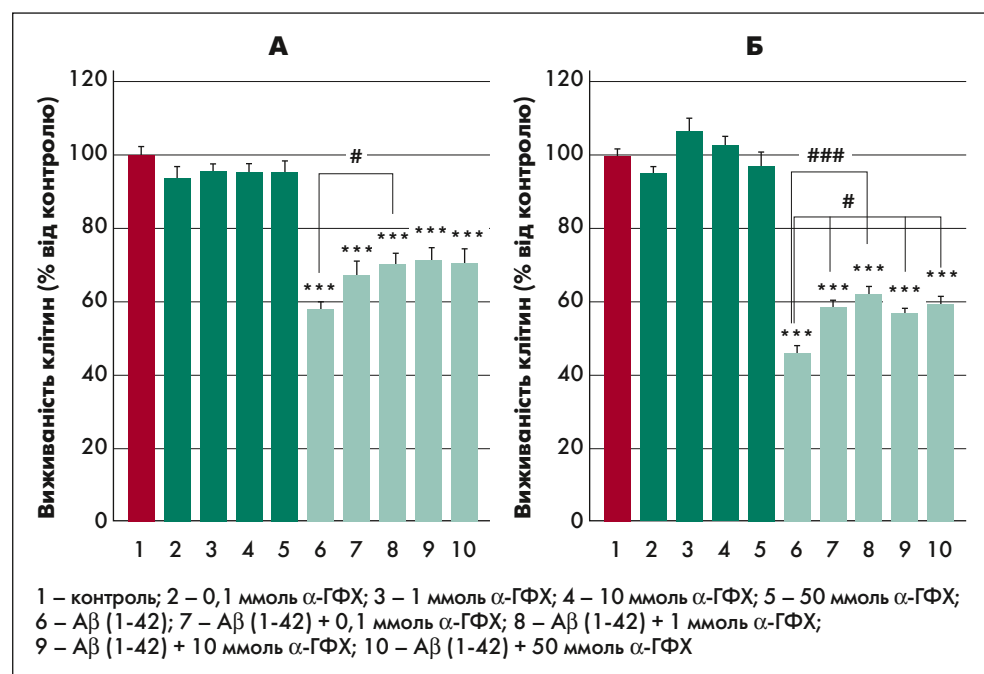


Рис. 1. Результати МТТ-тесту на виживаність диференційованих клітин лінії SH-SY5Y, інкубованих із α-ГФХ після (А) або до (Б) введення у середовище Аβ (1-42). Примітки: Дані у вигляді середнє значення ± стандартна похибка для трьох різних експериментів; контроль проти додавання α-ГФХ: ** p<0,001, *** p<0,0001; Аβ (1-42) проти Аβ (1-42) + α-ГФХ, # p<0,05. Адаптовано за М. Catanesi et al., 2020

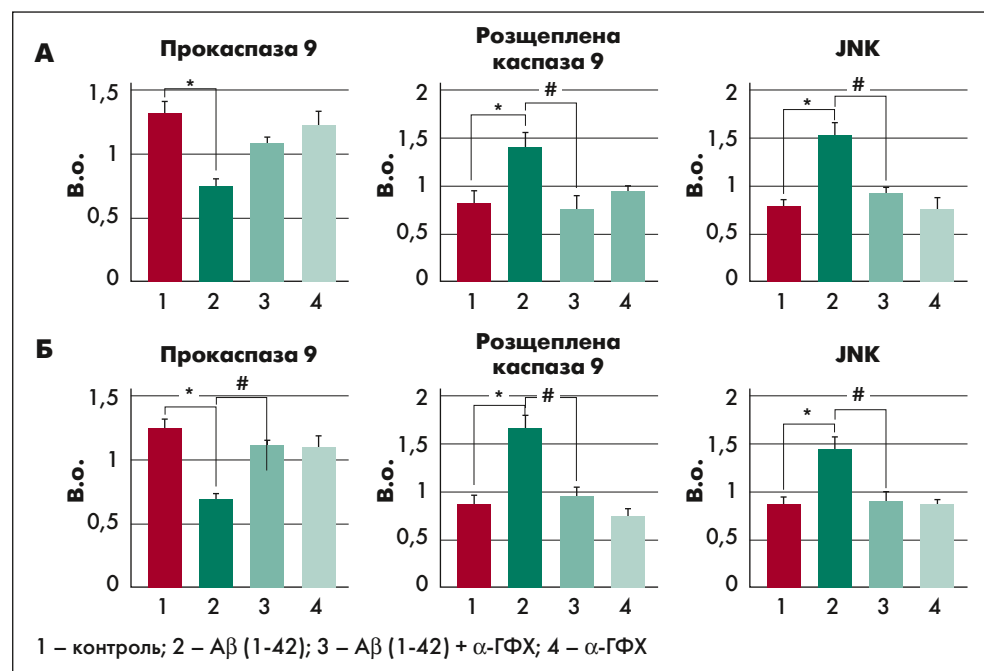


Рис. 2. Апоптотична загибель диференційованих клітин (контроль та інкубація з додаванням α-ГФХ) за методом вестерн-блотингу після (А) та до (Б) обробки Аβ. Примітки: В.о. – відносні одиниці. Дані надані у вигляді середнє значення ± стандартна похибка для трьох різних експериментів; контроль проти додавання α-ГФХ: ** p<0,05; Аβ (1-42) проти Аβ (1-42) + α-ГФХ, # p<0,05; JNK – Jun-N-термінальна кіназа. Адаптовано за М. Catanesi et al., 2020

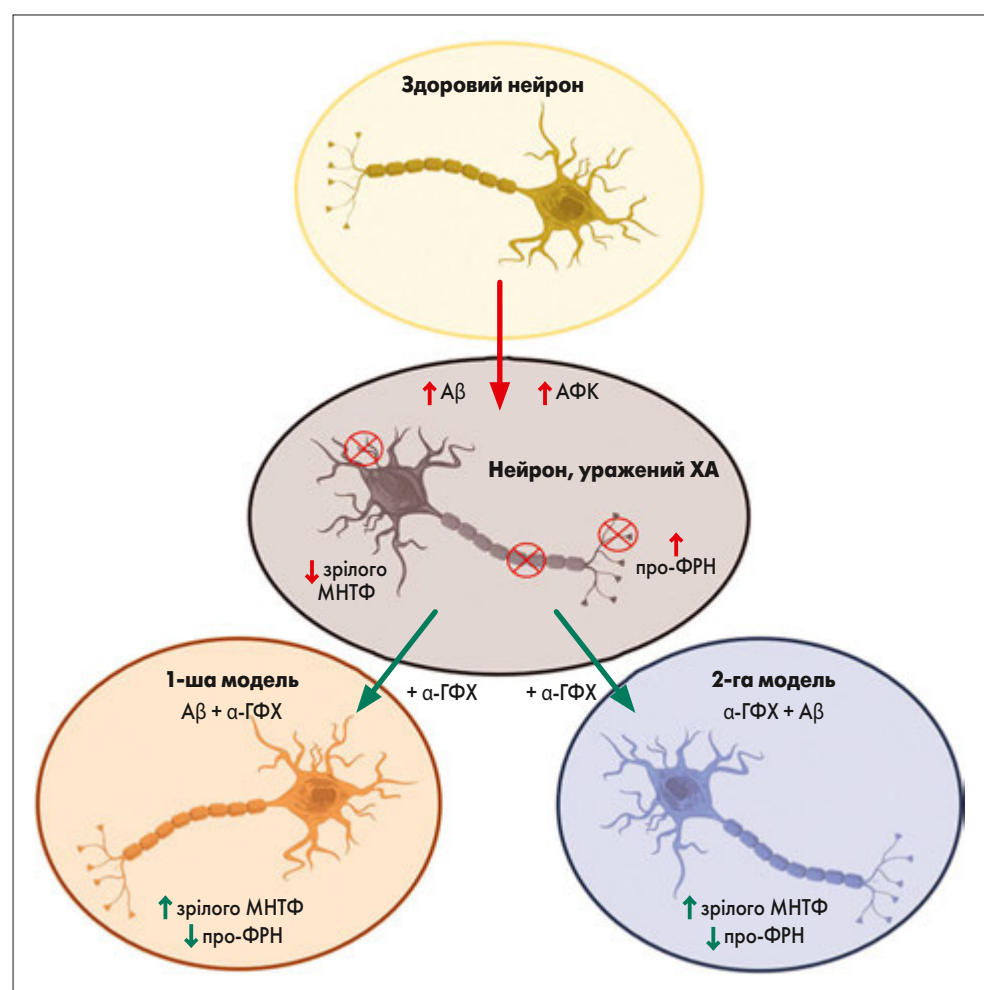


Рис. 3. Вплив α-ГФХ на перебіг ХА в моделях in vitro. Примітка: АФК – активні форми кисню. Адаптовано за М. Catanesi et al., 2020

Після промивання клітини інкубували з барвником Alexa Fluor 488, повторно промивали й обробляли середовищем Vectashield, що містить барвник 4',6-діамідин-2-фенілндол (DAPI). Спостереження проводили за допомогою приладу AxioPhot Zeiss, зображення зі збільшенням ×20 отримували за допомогою програмного забезпечення LCS Leica.

Аналіз довжини невритів та виявлення анексину V

Для кількісної оцінки довжини невритів використовували по три імунофлуоресцентних зображення імунолокалізації нейрофіламенту 200 для всіх умов. Вимірювання за допомогою програмного забезпечення ImageJ та інструменту Simple Neurite Tracer були усереднені та статистично проаналізовані. Для виявлення анексину V, маркера апоптозу, клітини висівали на 96-лункові планшети, обробляли, а потім інкубували з барвником Alexa Fluor 488. Планшети сканували за допомогою системи аналізу живих клітин та обробляли із використанням програмного забезпечення IncuCyte.

Статистичний аналіз

Експерименти проводили у трьох повторах. Дані виражали як середнє значення ± стандартна похибка, а значимість розраховували шляхом одностороннього дисперсійного аналізу за допомогою ретроспективного аналізу із критерієм Т'юкі. Значення p<0,05 вважали статистично значущими.

Результати дослідження

На рисунку 1 (А) відображено результати МТТ-тесту – аналізу проліферації клітин із додаванням 3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-5-[3-карбоксиметоксифеніл]-2-[4-сульфофеніл]-2Н-тетразолію. Показано діаграму залежності доза/ефект для впливу α-ГФХ у першій моделі, а також протидії α-ГФХ загибелі клітин, індукованій Аβ. На рисунку 1 (Б) відображено ефект α-ГФХ як профілактичного лікування (друга модель). В обох умовах α-ГФХ протидіяв згубному впливу, індукованому Аβ. Автори вказують на те, що ефект не залежав від дозування α-ГФХ в обох моделях, але був значущим вже при меншій дозі. Це означає, що в умовах in vitro такої оптимальної концентрації достатньо для активації шляху виживання.

Із цими даними узгоджуються результати, показані на рисунку 2. Апоптотична загибель клітин, оцінена за допомогою вестерн-блотингу з антитілами до каспази 9, була спричинена обробкою Аβ, а додавання α-ГФХ сприяло протидії апоптозу в обох моделях (рис. 2). Відповідно, аналіз методом вестерн-блотингу з антитілами до JNK показав, що рівень активності цього ферменту підвищувався при обробці Аβ і відновлювався до майже контрольних значень при додаванні α-ГФХ.

Ці результати були додатково підтверджені аналізом довжини нейритів, проведеним за допомогою імунолокалізації нейрофіламентів. Обробка Аβ призводила до зменшення кількості клітин, оцінюваної за методом забарвлювання DAPI, і одночасно – до значної атрофії довжини нейритів, тоді як додавання α-ГФХ сприяло відновленню даного параметра.

Окрім того, методом вестерн-блотингу оцінювали інтенсивність реакцій із залученням шляху, в якому задіяні p-Akt / p-TrkB / зрілий МНТФ / ERK5, що сприяє виживанню нейронів. Вона була значно зниженою під впливом Аβ, тоді як обробка α-ГФХ зумовлювала відновлення цього шляху, а отже й виживання нейронів. Уміст про-ФРН, що спричиняє

Аβ-індуковану нейрональну смерть, значуще збільшувався при обробці Аβ, а при додаванні α-ГФХ зменшувався до контрольних значень в обох моделях (рис. 3). Це дозволяє припустити наявність нейропротекторних властивостей у α-ГФХ.

Обговорення

Сучасна терапія ХА є лише симптоматичною й не здатна стримувати прогресування хвороби або сприяти її регресу. Отже, потреба в нових підходах до терапії ХА є нагальною. Симптоми проявляються вже на пізніх стадіях ХА, коли наявні пошкодження нейронів, атрофія нейритів та амілоїдні відкладення. Холіну альфосцерат (α-ГФХ) є попередником ацетилхоліну в нейронах, ефективність якого при ХА та деменції продемонстровано в дослідженнях (Lee et al., 2017). Терапія α-ГФХ може сприяти поліпшенню пам'яті та когнітивних показників у пацієнтів із ХА та інсультами, а також при епілепсії.

У роботі М. Catanesi et al. (2020) було використано дві експериментальні моделі, що дозволяють оцінити виразність захворювання при застосуванні α-ГФХ та з'ясувати ефекти препарату. Показано, що α-ГФХ захищає нейрони від пошкодження Аβ, протидіючи загибелі клітин та індукуючи шляхи виживання. Зазвичай вважається, що патогенез ХА супроводжується зменшенням вмісту зрілого МНТФ та факторів його сигнального шляху і одночасним підвищенням рівня про-МНТФ через дефектне розщеплення нейротрофіну (Cuello et al., 2019). Цікавим є те, що в обох моделях α-ГФХ зміг індукувати синтез зрілої форми МНТФ та його специфічного рецептора p-TrkB. Це супроводжувалося зростанням рівнів p-Akt і p-Erk5, задіяних у шляху, що сприяє виживанню нейронів, а отже, свідчило про захисний ефект α-ГФХ.

Вплив базальних холінергічних нейронів переднього мозку на процеси старіння та патогенез ХА є суттєвим (Fahnestock, Shekari, 2019). Їхня дегенерація пов'язана з розвитком ХА (Bierer et al., 1995; Whitehouse, 1998). Виживання та функціонування базальних холінергічних нейронів переднього мозку залежать від ФРН. У кількох публікаціях описане зниження рівня МНТФ у пацієнтів із ХА (Fahnestock, 2002, 2011; Peng et al., 2009). Було також продемонстроване збільшення вмісту про-ФРН при розвитку ХА (Fahnestock et al., 2012; Belrose et al., 2014).

М. Catanesi et al. (2020) виявили, що про-ФРН накопичується після обробки Аβ в обох моделях – це підтверджує припущення про порушення його розщеплення при ХА. Даному ефекту протидіяв α-ГФХ, який сприяв зниженню рівня про-ФРН у двох моделях. Отже, α-ГФХ, діючи через активацію нейротрофінового шляху виживання, може запобігати накопиченню Аβ до появи симптомів ХА та на ранній стадії захворювання. Результатом цього є зменшення апоптотичної загибелі клітин та збереження морфології нейронів.

Висновки

З огляду на отримані результати автори дійшли висновків, що холіну альфосцерат (α-ГФХ), активуючи шляхи виживання нейротрофінів, здатний протидіяти згубному ефекту β-амілоїду в обох моделях in vitro, зменшуючи апоптотичну загибель клітин і зберігаючи морфологію нейронів. Таким чином, холіну альфосцерат можна застосовувати для лікування пацієнтів із ХА, що сприятиме гальмуванню прогресування недуги.

Підготувала **Наталія Купко**

Спінальна м'язова атрофія: реальна терапевтична можливість порятунку

Знання новітніх даних щодо клінічних особливостей та шляхів порятунку пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією (СМА) в контексті сьогодення є одним із базових для лікаря будь-якої спеціальності. Адже клініцист має можливість призначити ефективне лікування, доступне для пацієнта та його родини, яке кардинально змінює перебіг захворювання, що раніше вважалося летальним.

СМА — рідкісне прогресуюче нервово-м'язове захворювання, яке виникає внаслідок мутації в гені виживання мотонейронів (SMN1), що призводить до недостатнього рівня продукції білка SMN (Mercuri et al., 2012). У нормі ген SMN1 відповідає за синтез білка SMN, проте в пацієнтів зі СМА він не здатний виконувати цю функцію. Частково синтез білка SMN може бути забезпечений завдяки існуванню гена SMN2, який синтезує трохи інший варіант білка, що є дуже нестабільним (у нормі його максимальна частка становить ~10%), який не здатний задовольнити потреби організму (Bowerman et al., 2017; Артеменко та співавт., 2018; Nery et al., 2019; Mercuri et al., 2018).

Загалом SMN експресується у всіх еукаріотичних клітинах і наявний як у ядрі, так і цитоплазмі. SMN бере участь у низці базових клітинних процесів (Simone et al., 2016; Singh et al., 2017; Flávia, 2019):

- підтримання гомеостазу клітинного середовища;
- процесинг РНК, включно зі збіркою рибонуклеотидів, сплайсингом, транскрипцією і транспортом матричної РНК (мРНК);
- виживання клітин.

Знижений рівень білка SMN у центральній нервовій системі та периферичних тканинах відіграє ключову роль у патогенезі СМА. Клінічна картина СМА включає ураження низки систем організму, таких як:

1. Нервова — порушення керування соматичною мускулатурою.
2. М'язова — «первинна» слабкість тканини м'язів, вроджені аномалії, сколіоз.
3. Респіраторна — слабкість дихальних м'язів, дихальна недостатність.
4. Ниркова — порушення функції нирок, нефрокальциноз та фіброз, полікістоз нирок.
5. Репродуктивна — гіпофункція яєчок, безпліддя.
6. Судинна — дистальні некрози пальців (Belter et al., 2018; Bowerman et al., 2017; Nery et al., 2019).
7. Серцева — аритмія, брадиаритмія, кардіоміопатія, затримка та дефекти розвитку серцевого м'яза (Butchbach et al., 2016; Markowitz et al., 2012; Zaworski et al., 2016).
8. Кісткова — дегенерація міжхребцевих дисків, зниження мінеральної щільності кісток та переломи, оскільки білок SMN взаємодіє з фактором стимуляції остеобластів (Jain et al., 2019).
9. Імунна — рівень білка SMN знижений у периферичних мононуклеарах і фібробластах (Zaworski et al., 2016).
10. Травна — порушення функції ковтання; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; стеатоз печінки; підвищена схильність до дисліпідемії; панкреатит, аномалії острівцевих клітин; порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет; порушення вегетативної іннервації гладкої мускулатури кишечника; порушення моторики шлунково-кишкового тракту, затримка евакуації шлункового вмісту; хронічна судинна

недостатність кишечника, закреп (Lipnick et al., 2019; Abati et al., 2020; Farrar et al., 2017).

СМА класифікують на п'ять підтипів (від 0 до 4: менше число вказує на більшу тяжкість), які визначаються відповідно до досягнутої максимальної моторної функції та віку появи симптомів (Mercuri et al., 2012; Yeo et al., 2020). СМА 1-го типу характеризується симптомокомплексом млявої дитини, порушенням ковтання, недостатністю кашльового поштовху, внаслідок чого виникають респіраторні інфекції. Наявність прогресуючої дихальної недостатності призводить до необхідності застосування апаратів штучної вентиляції легень до 12-місячного віку (Finkel et al., 2014). Без респіраторної підтримки очікувана тривалість життя складає два роки (De Sanctis et al., 2016; Finkel et al., 2014; Kolb et al., 2017).

На сьогодні в Україні зареєстровано два лікарські засоби для фармакотерапії СМА: нусінерсен і ридиплам. Також у світі для лікування СМА існує онасемноген абепарвовек, який не зареєстровано в Україні.

Нусінерсен — синтетичний односторонній олігодезоксинуклеотид, SMN2-орієнтований антисмисловий (антисенс) препарат для інтра-текального введення, застосовуваний у дорослих і дітей (FDA, 2016). Онасемноген абепарвовек — препарат генно-трансферної терапії на базі вірусного вектора для внутрішньовенного введення пацієнтам віком до двох років із біалельною мутацією в гені SMN1, за наявності до 3 копій гена SMN2 включно (FDA, 2019).

Ридиплам був схвалений для лікування пацієнтів віком від 2 місяців зі СМА (FDA, 2020). Препарат застосовують у формі рідини для перорального введення; діюча речовина вибірково зв'язується з транскриптами ділянок 7 екзону та інтрону пре-мРНК гена SMN2 (Sivaramakrishnan et al., 2017). Ридиплам сприяє включенню включенню кодууючої послідовності екзону 7 у транскрипт мРНК, результатом чого є збільшення експресії повноцінної за довжиною мРНК і, відповідно, підвищення вмісту функціонального білка SMN (Ratni et al., 2018).

Загалом наявні чотири дослідження ефективності та безпеки ридипламу:

- FIREFISH (Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Infants With Type 1 SMA): СМА 1-го типу, немовлята віком 1-7 місяців (I частина, n=21 — завершена, II частина, n=41 — триває);
- SUNFISH (Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Type 2 and 3 SMA Participants): СМА 2-го і 3-го типів, діти і молоді люди віком 2-25 років із використанням плацебо-контролю (I частина, n=51 — вже завершена, II частина, n=180 — ще триває);



А.В. Шатілло

- JEWELFISH (Study of Risdiplam in Adult and Pediatric Participants With SMA): СМА 1, 2 і 3-го типів, діти і дорослі віком 6 місяців — 60 років, пацієнти після попередньої терапії (n=180 — триває);
- RAINBOWFISH (Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic SMA): пресимптоматична СМА, від народження до 6 тижнів (n=25 — триває).

Дослідження FIREFISH Матеріали та критерії включення/виключення

За дизайном I частина FIREFISH — відкрите двоетапне багатовиткове дослідження ридипламу в 21 немовляті віком від 1 до 7 місяців із симптоматичною, генетично підтвердженою 5q-автосомно-рецесивною СМА 1-го типу та двома копіями SMN2. Критерії виключення: застосування в анамнезі препаратів етіопатогенетичної терапії СМА.

Режим дозування: пероральний прийом (або череззондове введення) ридипламу зі збільшенням дози (пошук дозування): початкова доза — 0,00106 мг/кг один раз на добу, надалі — 0,0106; 0,04; 0,08; 0,2 і 0,25 мг/кг один раз на добу; ескалація дози базувалася на регулярному перегляді фармакокінетичних показників та даних щодо безпеки з подальшим корегуванням дози для досягнення визначеного протоколом цільового рівня (середня площа під кривою залежності концентрації ридипламу в плазмі крові від часу протягом 24 год у стабільному стані) 700 нг × год/мл у когорті низької дози та 2000 нг × год/мл — високої.

II частина дослідження (підтверджувальна) — визначення ефективності та безпеки дози, обраної в I частині.

Результати

Дозування. Остаточні дози, визначені методом ескалації, становили 0,08 мг/кг один раз на добу в когорті низької дози і 0,2 мг/кг один раз на добу — високої. Когорта низької дози включала четверо немовлят: троє отримували препарат у низькій дозі принаймні за 12 місяців до її збільшення до високої та ще одне — низьку дозу, але було виключене з дослідження на 19-й день у зв'язку з початком паліативної допомоги через прогресування захворювання. П'яте немовля померло від ускладнень, пов'язаних із хворобою, приблизно через три тижні після зарахування у дослідження і до запланованого збільшення дози. Тому дозу для четвертого немовляти було підвищено приблизно через 2,5 місяці лікування. Четверте немовля і всі згодом зараховані склали когорту високої дози (17 немовлят).

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на базовому рівні. Віковий діапазон немовлят у дебюті захворювання становив від 28 днів (0,9 місяця) до трьох місяців. Середній вік немовлят при зарахуванні — 6,7 місяця (діапазон — 3,3-6,9 місяця).

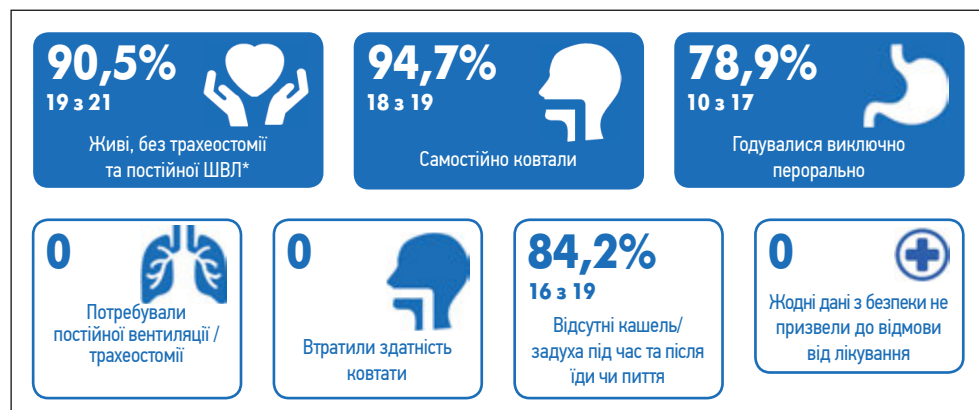


Рис. 1. I частина FIREFISH: результати застосування препарату Еврісді (рідиплам) протягом 12 місяців

Примітки: * Дитина жива без постійної вентиляції (тобто відсутність трахеостомії або BiPAP ≥16 год на день безперервно протягом >3 тижнів або безперервної інтубації >3 тижнів, за відсутності або після одужання від гострої оборотної події).

Адаптовано за G. Baranello et al., 2019

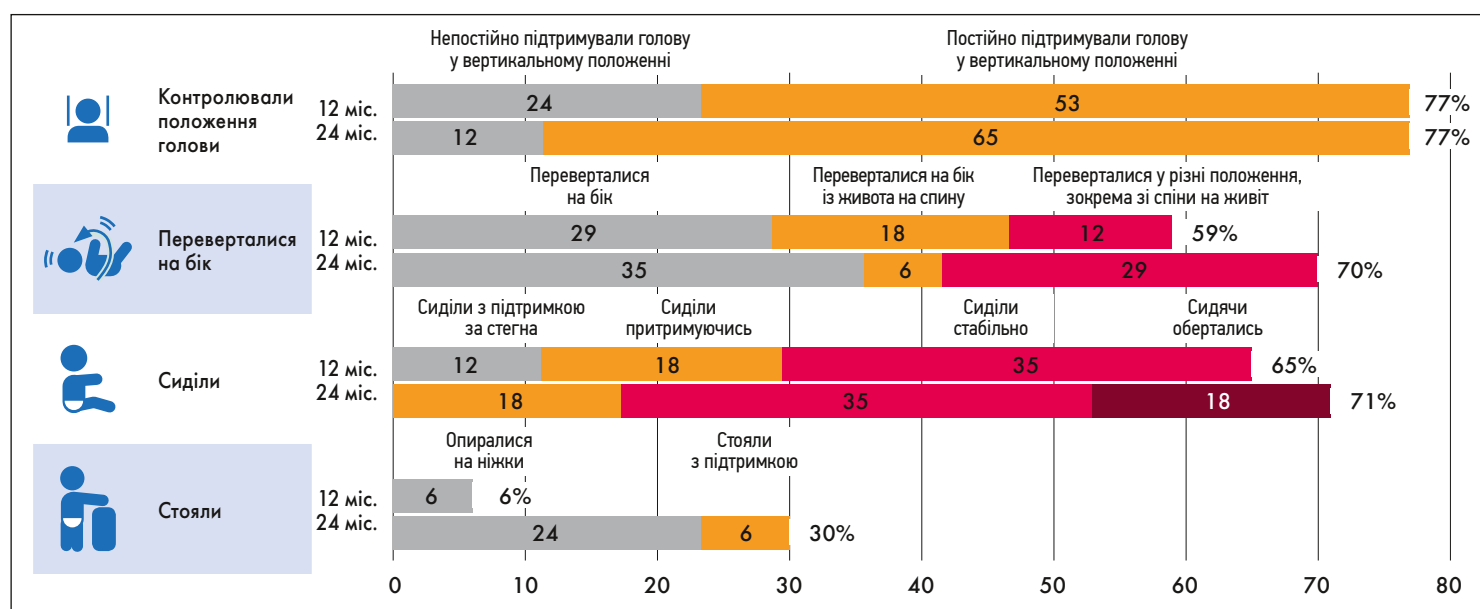


Рис. 2. I частина FIREFISH: постійне зростання моторних навичок між 12-м і 24-м міс. (HINE-2) на тлі лікування ридипламом

Адаптовано за L. Servais et al., 2020



Рис. 3. II частина FIREFISH: результати через 12 місяців

Примітки: ¹ За вимірюванням CHOP-INTEND; ² дитина жива без постійної вентиляції (тобто відсутність трахеостомії або BiPAP ≥16 год на день безперервно протягом >3 тижнів або безперервна інтубація >3 тижнів, за відсутності або після одужання від гострої зворотної події); ³ госпіталізація у лікарню ≥1 ночі.

Адаптовано за L. Servais et al., 2020

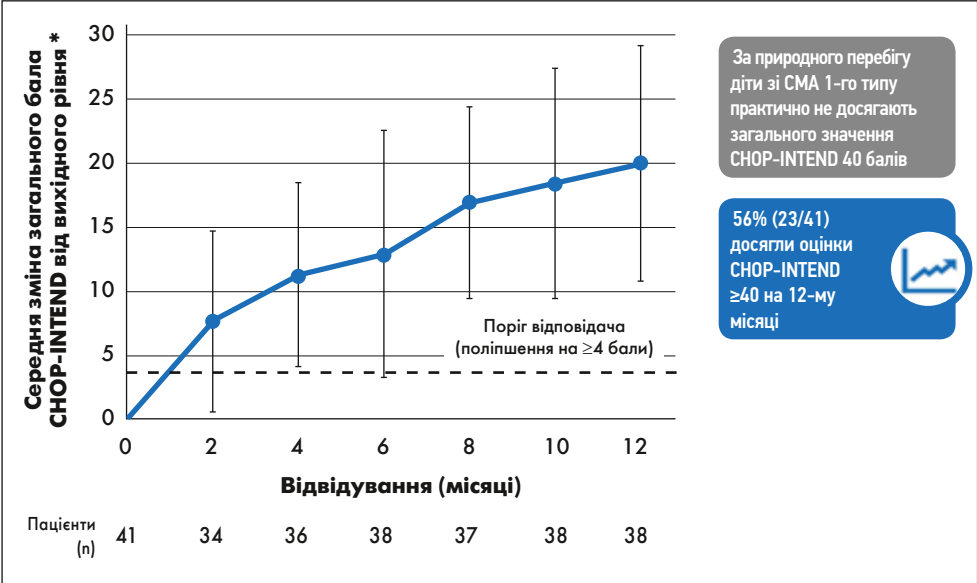


Рис. 4. II частина FIREFISH: продовження поліпшення загального бала CHOP-INTEND протягом 12 місяців

Примітки: * ± стандартне відхилення; p<0,0001, критерій ефективності – 17%, точний біноміальний тест. Припинення збору даних: 14.11.2019.

Адаптовано за L. Servais et al., 2020

Табл. 1. Концентрація білка SMN у цільній крові						
п днів дослідження	1	14	28 (~1 міс.)	119 (~4 міс.)	245 (~8 міс.)	364 (~12 міс.)
Кількість пацієнтів						
Когорта високої дози	16	13	17	15	15	15
Когорта низької дози	4	3	3	3	3	3
Середній рівень білка SMN у крові, нг/мл (діапазон)						
Когорта високої дози	2,54 (1,10-6,40)	5,01 (1,42-10,22)	5,87 (2,84-8,76)	5,44 (2,03-7,71)	4,64 (1,95-9,67)	5,66 (2,66-8,60)
Когорта низької дози	1,31 (0,58-4,82)	3,87 (3,45-4,37)	4,49 (2,61-5,55)	3,67 (3,24-5,21)	3,71 (2,97-5,24)	3,05 (1,75-5,51)

Табл. 2. Несприятливі події, зафіксовані в дослідженні SUNFISH					
Найпоширеніші несприятливі події	К-ть	%	Серйозні несприятливі події	К-ть	%
Гіпертермія	48	94	Пневмонія	2	4
Кашель	17	33	Хронічна дихальна недостатність	1	2
Блювання	15	29	Гастроентерит	1	2
Інфекція верхніх дихальних шляхів	13	26	Інфекція верхніх дихальних шляхів	1	2
Біль у ротоглотці	11	22	Зневоднення	1	2
Назофарингіт	10	20	Нудота	1	2
			Перелом стегнової кістки	1	2
			Зниження апетиту	1	2
			Фібриляція передсердь	1	2
			Інфекція дихальних шляхів	1	2
			Блювання	1	2

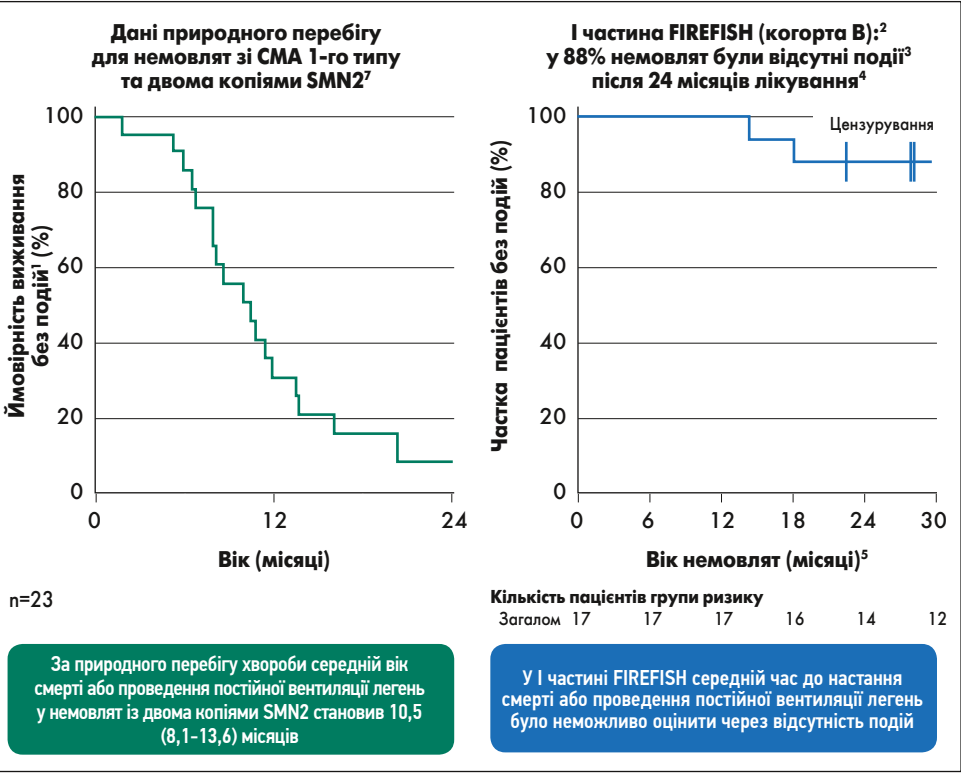


Рис. 5. Поліпшення часу виживання без подій через 24 місяці лікування у немовлят, які отримували ридисплам, порівняно із природним перебігом СМА

Примітки: ¹ Виживання без кінцевих точок означало виживання, що не потребувало проведення неінвазивної вентиляції легень щонайменше 16 год/день протягом принаймні 2 тижнів. ² Когорта високих доз, дозу скореговано відповідно до протоколу. Популяція, яка підлягає лікуванню. ³ Відсутність подій у FIREFISH означала виживання без постійної вентиляції легень (тобто без трахеостомії або BiPAP ≥16 год/добу безперервно протягом >3 тижнів або без безперервної інтубації >3 тижнів, за відсутності гострої оборотної події або після одужання від неї). ⁴ Летальні наслідки були зареєстровані у двох немовлят когорти B: летальна зупинка серця та дихальна недостатність на 236-й день дослідження у дівчинки віком 7 місяців на тлі початку нічної вентиляції легень (BiPAP <16 год/день) внаслідок підозри на аспірацію; інфекція дихальних шляхів з початком на 386-й день дослідження у дівчинки віком 5 місяців та 3 тижні на момент включення у дослідження. За відсутності лихоманки та наявності помірної симптоматики (закладеність носа та утруднене дихання), яка, здавалося, покращувалася, немовля не було госпіталізоване і померло через 1 день після початку інфекції дихальних шляхів. Ще одне немовля померло приблизно через 3,5 місяці після припинення лікування. Зупинка серця та гіпоксія в контексті пневмонії у хлопчика віком 3 місяців та 3 тижні на момент включення у дослідження, у якого припинили застосовувати ридисплам на 585-й день за проханням батьків, та стався летальний результат орієнтовно через 3,5 місяці. ⁵ Немовлята у FIREFISH мали бути віком від 1 до 7 місяців на момент включення у дослідження; середній вік при зарахуванні до I частини (когорта B) становив 6,3 місяця (3,3-6,9). Припинення збору даних: 03.03.2020.

Медіанна базова оцінка за тестом дитячої лікарні Філадельфії для оцінки рухових функцій при нейром'язових захворюваннях у новонароджених (CHOP-INTEND) була 24 бали (від 0 до 64, де вищі показники вказують на кращу моторну функцію) та за шкалою оцінки неврологічного статусу дітей молодшого віку, розробленою в лікарні Хаммерсміт, модуль 2 (HINE-2) – 1 бал, що відповідає тяжкому захворюванню (Kolb et al., 2017; Finkel et al., 2017). При цьому ніхто з немовлят не міг сидіти без підтримки, 5 із 21 (24%) отримували респіраторну підтримку, четверо з яких – профілактично. На 12-му місяці дослідження середній вік немовлят становив 17,7 місяця.

Концентрація білка SMN у цільній крові. В когорті низької дози концентрація білка SMN у крові зросла до найвищого медіанного значення 4,49 нг/мл (діапазон – 2,61-5,55 нг/мл) серед трьох немовлят на 4-му тижні, що вище на 243% від базового показника 1,31 нг/мл (діапазон – 0,58-4,82 нг/мл) (табл. 1). У когорті високих доз концентрація білка SMN у крові зросла до найвищого медіанного значення 5,87 нг/мл (діапазон – 2,84-8,76 нг/мл) серед 17 немовлят на 4-му тижні, що вище на 131% від вихідного показника 2,54 нг/мл (діапазон – 1,10-6,40 нг/мл).

Клінічні результати приймання ридиспламу протягом I частини – 12 місяців (Baranello et al., 2019):

- 90,5% пацієнтів (19 із 21): троє немовлят у когорті низької дози і 16 – високої живі, без потреби у постійній вентиляції (тобто без трахеостомії або двофазної вентиляції з позитивним тиском у дихальних шляхах [BiPAP] ≥16 год/добу безперервно протягом >3 тижнів або без безперервної інтубації >3 тижнів, за відсутності гострої оборотної події або після одужання від неї) (рис. 1);
- 94,7% пацієнтів (18 із 19) були спроможні ковтати самостійно;
- 78,9% пацієнтів (10 із 17) харчувалися перорально;
- у 84,2% пацієнтів (16 із 19) не було кашлю або задухи під час та після їди або пиття;
- 41% пацієнтів (7 із 17) сиділи без підтримки принаймні 5 с за шкалою Бейлі для оцінки розвитку немовлят та малюків, третє видання (BSID-III);
- 88% пацієнтів мали підвищення на ≥4 бали від вихідного рівня показника за шкалою CHOP-INTEND, що свідчить про поліпшення моторної функції;
- 59% пацієнтів (10 із 17) досягли показника ≥40 балів за шкалою CHOP-INTEND.
- 65% пацієнтів сиділи, 59% переверталися на бік, 6% стояли (за HINE-2) (рис. 2);

- не було пацієнтів, які потребували б постійної вентиляції, трахеостомії або втратили здатність ковтати;

- жодні дані щодо безпеки не призвели до відмови від лікування.

Клінічні результати прийому ридиспламу протягом II частини – через 12 місяців (Servais et al., 2020):

- 93% пацієнтів (38 із 41) були живі (рис. 3);
- 85% пацієнтів (35 із 41) не потребували постійної вентиляції (тобто без трахеостомії або BiPAP ≥16 год/добу безперервно протягом >3 тижнів або без безперервної інтубації >3 тижнів, за відсутності гострої оборотної події або після одужання від неї);
- 29% пацієнтів (12 із 41) сиділи без підтримки принаймні 5 с за оцінкою відповідно до BSID-III, первинної кінцевої точки було досягнуто (p<0,0001);
- 95% пацієнтів (36 із 38) були живими та зберігали здатність ковтати після 12 місяців лікування;
- 49% пацієнтів (20 із 41) не потребували госпіталізації ≥1 ночі протягом 12 місяців терапії;
- пацієнти досягли значущого поліпшення рухової функції за шкалою CHOP-INTEND (p<0,0001);
- 56% пацієнтів (23 із 41) досягли оцінки за CHOP-INTEND ≥40 балів на 12-му місяці (рис. 4);
- 62% пацієнтів сиділи, 22% стояли, 2% підстрибували при перевірці за HINE-2, що неможливо за природного перебігу СМА;
- жодні дані щодо безпеки не призвели до відмови від лікування.

Медіана зміни від базової лінії у процентилях для віку серед усіх немовлят на 12-му місяці становить 3 (діапазон – 66-89), а середній центиль для вікових груп – 27-й (діапазон – 7-90). Медіана зміни від базової лінії у процентилях довжини або висоти серед усіх немовлят на 12-му місяці становить 11 (діапазон – 57-69), а медіана довжини або висоти для вікового процентилу – 69 (діапазон – 9-100).

Поліпшення часу виживання без подій через 24 місяці лікування у немовлят, які отримували ридисплам, порівняно із природним перебігом СМА відображене на рисунку 5.

Безпека. Ридисплам добре переносився; несприятливих подій, пов'язаних із лікуванням ридиспламом, не було. Всі несприятливі події відображали основне захворювання.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 16

Було зареєстровано 24 серйозні несприятливі події: ≥ 1 серйозної несприятливої події — 10 (48%), ≥ 1 несприятливої події 3-5-го рівня — 9 (43%). Найпоширенішими були пневмонія (у 3 немовлят), інфекція дихальних шляхів, вірусна інфекція дихальних шляхів, гостра дихальна недостатність та респіраторний дистрес (у 2 немовлят). Загалом зафіксовано 202 несприятливі події. Троє немовлят померли на момент здійснення зрізу даних. Після зрізу даних для одного немовляти було припинено лікування ридипламом (на 585-й день) на прохання батьків; немовля померло приблизно через 3,5 місяці через респіраторне ускладнення, пов'язане зі СМА. Небажаних явищ, що призвели б до припинення терапії, не зареєстровано.

Дослідження SUNFISH

Матеріали та критерії включення/виключення

За дизайном SUNFISH — подвійне сліпе плацебо-контрольоване багаточентрове

дослідження ефективності ридипламу в дітей та молодих людей віком 2-25 років зі СМА 2-го і 3-го типів. Критерії виключення: застосування в анамнезі таргетної або генної терапії з приводу СМА, планове (протягом 18 місяців) або попереднє (до одного року) оперативне втручання із приводу сколіозу або фіксації стегна. Протягом I частини був зарахований 51 пацієнт, упродовж II — 180 пацієнтів.

Режим дозування:

- I частина дослідження (дослідна частина пошуку дози): визначення дози ридипламу для II частини при співвідношенні ридиплам : плацебо 2:1 протягом щонайменше 12 тижнів із подальшим відкритим продовженням у ключовій дозі з дозою, обраною для II частини.
- II частина дослідження: визначення ефективності за шкалою моторних функцій із 32 пунктами оцінки (MFM32) та безпеки (реєстрацію завершено) ридипламу; застосування ридипламу : плацебо (2:1) протягом 12 місяців, далі додатково 12 місяців активного лікування, надалі — відкрите продовження.

Результати

Клінічні результати приймання ридипламу порівняно із плацебо через 12 місяців (Mercuri et al., 2020):

- ридиплам значно поліпшив моторну функцію через 12 місяців використання порівняно із плацебо згідно зі шкалою MFM32 і переглянутим модулем для оцінювання функцій верхніх кінцівок за СМА (RULM);
- ридиплам сприяв поліпшенню самостійності пацієнтів за шкалою оцінки незалежності пацієнтів зі СМА (SMAIS), яка включає 22 елементи для визначення рівня самостійності при виконанні повсякденних дій: вживання їжі за допомогою рук, виделки або ложки, чищення зубів, писання / використання ручки;
- жодні дані щодо безпеки не призвели до скасування терапії.

Безпека. Ридиплам добре переносився; несприятливих подій, пов'язаних із лікуванням ридипламом, не було. Всі несприятливі події відображали основне захворювання. У 48 пацієнтів (94%) було зафіксовано наявність

несприятливих подій; у 9 (18%) виявлено наявність ≥ 1 серйозної несприятливої події (табл. 2) (Mercuri et al., 2019). Небажаних явищ, що призвели б до припинення терапії, не зареєстровано.

Висновки

Таким чином, отримані достовірні дані на користь ефективності та безпеки застосування ридипламу в пацієнтів зі СМА 1, 2 і 3-го типу віком 1 місяць — 25 років. Як було зазначено вище, наразі тривають активні дослідження, присвячені пошуку доказів на користь застосування ридипламу в осіб зі СМА різних вікових груп (від народження до 60 років). Ридиплам значно розширює можливість терапії СМА та має вагомий клінічний переваги з точки зору виживання, виживання без постійної вентиляції легень, ковтання та здатності до перорального харчування, частоти госпіталізацій, досягнення вікових етапів моторного розвитку.

3

ДАЙДЖЕСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Інсульт не є поширеним ускладненням на тлі COVID-19: результати нових досліджень

За результатами двох нових масштабних міжнародних досліджень, виявлено відносно низьку частоту випадків інсульту в пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. В одному з них поширеність інсульту становила 2,2% серед осіб із COVID-19, які потрапили до відділення реанімації та інтенсивної терапії (BPIIT) у 52 різних країнах. В іншому ж інсульт розвинувся у 1,48% хворих, госпіталізованих із COVID-19 у 70 різних країнах. Науковці також виявили зниження частоти інсультів та зменшення кількості випадків лікування інсульту під час пандемії. Результати обох досліджень були представлені на щорічній зустрічі Американської академії неврології (AAN), що відбулася у квітні 2021 р.

Як засвідчив співавтор дослідження, бакалавр медицини та хірургії **Джонатан Феннінг** із Квінслендського університету (Брісбен, Австралія), інсульт був серйозним ускладненням на тлі COVID-19. У межах випробування спостерігалася вища, ніж очікувалося, поширеність інсульту, особливо серед молодих людей. Однак серед госпіталізованих хворих із тяжкими формами COVID-19 інсульт не був частим ускладненням, а ішемічний інсульт не підвищував ризик смерті.

Чи є геморагічний інсульт поширенішим за інші типи?

Вчені проаналізували базу даних 2699 пацієнтів, які потрапили до BPIIT із COVID-19 у 52 країнах. Було виявлено, що 59 (2,2%) із них згодом перенесли інсульт. У більшості епізодів інсульту були геморагічними (46%), у 32% випадків — ішемічними та у 22% — неуточненої природи. Геморагічний інсульт у цій когорті пацієнтів асоціювався із п'ятиразовим зростанням ризику смерті порівняно з тими, хто не переніс інсульт. 72% хворих після геморагічного інсульту померли, але лише 15% — безпосередньо від інсульту. Найімовірніше, основною причиною смерті була поліорганна недостатність. Зв'язок між ішемічним інсультом та летальністю не був підтверджений.

За словами пана Феннінга, досліджень, присвячених інсульту, що вперше розвинувся під час госпіталізації у BPIIT, бракує. Крім того, є багато обмежень щодо оцінки інсульту в таких пацієнтів, що призводить до викривлення реальних показників та варіювання зареєстрованої захворюваності від 1 до 4%.

Також дослідник навів дані масштабного корейського дослідження, згідно з якими частота інсульту в пацієнтів без COVID-19, які потрапили до BPIIT неврологічного профілю, становила 1,2%. «У світлі цих даних показник 2% є вищим, ніж очікуваний у загальній популяції госпіталізованих хворих, але в контексті попередніх повідомлень щодо ризику інсульту, пов'язаного із COVID-19, така частота дещо заспокоює», — зауважив він.

Нещодавно Американська асоціація серця (AHA) озвучила результати масштабного дослідження, за якими загальна частота ішемічного інсульту становила 0,75%. Пан Феннінг зазначив, що ці цифри та отримані дані дослідження, де він виступив співавтором, важко порівнювати, адже в них були залучені різні популяції хворих. Поточне дослідження було конкретно сфокусоване на вперше виниклому інсульті у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Дослідження AHA передбачало розгляд даних усіх хворих, які потрапили до BPIIT. Проте науковець зазначив, що в обох проєктах спостерігалася нижча частота епізодів інсульту, пов'язаного із COVID-19, ніж при оцінюванні у попередніх роботах.

Дослідження із найбільшою популяцією пацієнтів

Міжнародне обсерваційне ретроспективне дослідження за участю 119 967 госпіталізованих хворих на COVID-19 стало проєктом із залученням найбільшої на сьогодні вибірки пацієнтів із зареєстрованими супутніми діагнозами інсульту та інфекції SARS-CoV-2. Отримані результати представила на засіданні AAN д. мед. н. **Тхань Н. Нгуєн** (медичний факультет Бостонського університету, Массачусетс, США).

У межах цього дослідження, проведеного на 6 континентах, у 70 країнах та в 457 інсультних центрах, частота інсультів становила 1,48% на 119 967 госпіталізацій із приводу COVID-19. Інфекцію SARS-CoV-2 було виявлено у 3,3% (1722) всіх госпіталізованих пацієнтів з інсультом. Дослідники ідентифікували діагноз інсульту за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), кодами та/або класифікаціями в базах даних інсультних центрів, а також зіставляли кількість госпіталізованих осіб з інсультом та пацієнтів, які отримували тромболізис, протягом перших чотирьох місяців пандемії порівняно із двома контрольними 4-місячними періодами.

Глобальне зниження частоти випадків лікування інсульту під час пандемії

Дослідники виявили глобальне зменшення кількості госпіталізованих пацієнтів з інсультом, а також зниження частоти застосування лікування тромболізису за гострих інсультів під час першої хвилі пандемії COVID-19. За отриманими даними, впродовж чотирьох місяців безпосередньо перед пандемією було зареєстровано 91 373 епізоди інсульту порівняно з 80 894 випадками госпіталізації протягом перших чотирьох місяців пандемії.

У первинних інсультних центрах було зафіксовано суттєвіше зниження частоти госпіталізацій порівняно з комплексними інсультними центрами (на 17,3 vs 10,3%) та зменшення кількості хворих, котрим застосовували тромболізис (на 15,5 vs 12,6%). Загальна частота госпіталізацій із приводу інсульту зросла на 9,5% за два наступні місяці пандемії

(травень, червень) порівняно із двома попередніми (березень, квітень), причому пацієнти частіше одужували і лікарнях з меншим числом госпіталізацій через COVID-19, великих та комплексних інсультних центрах. Пані Нгуєн припустила, що причини скорочення кількості випадків інсульту на початку пандемії можуть включати зниження ризику інсульту через зменшення впливу інших вірусних інфекцій або ж кількості звернень до лікарень через побоювання заразитися коронавірусом.

Кращий показник відновлення після інсульту у великих та комплексних інсультних центрах може свідчити про те, що пацієнти з більшими потребами, тобто ті, хто переніс тяжкий інсульт, частіше звертаються по медичну допомогу порівняно з тими, хто має менш виразні симптоми. Забезпечення терапії із приводу інсульту під час пандемії є настільки ж важливим, як інформування хворих про необхідність відвідування лікарні у разі появи симптомів, подібних до проявів інсульту, як-от втрата чіткості мовлення, зору, рівноваги тощо. Головне, щоб пацієнт з інсультом звернувся по медичну допомогу якнайшвидше, оскільки існують методи лікування, здатні ефективно поліпшити стан у межах ранніх, але не пізніших часових вікон.

Як зазначають автори дослідження, отримані докази збігаються з даними інших нещодавніх звітів про несприятливі ефекти пандемії COVID-19 на систему надання медичної допомоги при інсульті. Вони припускають, що страх пацієнтів перед інфікуванням коронавірусом, можливо, зіграв у цьому роль разом зі зниженням частоти транзитних ішемічних атак, інсультів легкого/помірного ступеня тяжкості, а заходи фізичного дистанціювання могли перешкоджати своєчасному засвідченню інсульту. Проте, на думку дослідників, отримані результати є одними з перших, які відображають зміни щодо цієї проблеми на глобальному рівні.

За матеріалами www.medscape.com

НПЗП не погіршують перебіг COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів

За даними нового проспективного дослідження, здійсненого під керівництвом бакалавра медицини й хірургії **Томаса М. Дрейка** (Інститут Ашера при Единбурзькому університеті, Велика Британія), лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) не підвищує ризик погіршення перебігу захворювання або смерті у пацієнтів, що потрапили до лікарні із приводу COVID-19. Отримані результати доповнюють наявні наукові дані щодо безпеки застосування НПЗП у госпіталізованих пацієнтів.

На думку Т.М. Дрейка, НПЗП є важливим методом знеболення та дозволяють зменшити рівень використання опіоїдів у боротьбі з болем. Отримані висновки також свідчать, що застосування НПЗП є безпечним в умовах пандемії. Він також зазначив, що до проспективного дослідження була залучена найбільша на сьогодні кількість пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19.

Упродовж більш ніж року дослідники у всьому світі дискутують про те, чи слід застосовувати НПЗП особам із групи ризику інфікування COVID-19. У березні 2020 р. представники системи охорони здоров'я Франції оголосили, що використання таких знеболювальних препаратів, як НПЗП може посилити тяжкість захворювання, і вказали на доцільність їх заміни на парацетамол. Національна служба охорони здоров'я Великої Британії озвучила подібну рекомендацію. Але інші світові медичні відомства не підтримали заяв щодо необхідності відмови від НПЗП, і дані, отримані у нещодавніх дослідженнях, підтвердили резонансність їх сумнівів.

Науковці спостерігали за 72 179 британськими пацієнтами, госпіталізованими із COVID-19 за період січень — серпень 2020 р. Близько 56% були чоловіками, 74% — білої раси, 6% регулярно приймали НПЗП перед тим, як потрапити до лікарні. Середній вік становив 70 років. Дослідники вивчали, чи впливало приймання НПЗП на ризик смерті в лікарні, потрапляння до відділення реанімації та інтенсивної терапії (BPIIT), потребу в оксигенотерапії, застосуванні апарата штучної вентиляції легень тощо. Результати показали, що суттєвих відмінностей між різними групами пацієнтів не спостерігалось. Так, смертність серед хворих, що не використовували НПЗП, становила 31%, а серед тих, хто лікувався даними препаратами, — 30% (p=0,227). В обох групах 14% потребували госпіталізації до BPIIT (p=0,476).

Окрім того, 4205 учасників були розподілені на дві зіставні групи: одна регулярно використовувала НПЗП, інша — ні. Різниця щодо ризику смерті серед хворих, які отримували НПЗП, порівняно з тими, хто їх не приймав, була статистично незначущою (відносний ризик 0,95; 95% довірчий інтервал 0,84-1,07; p=0,35). На думку науковців, НПЗП можуть бути корисними для пацієнтів із COVID-19 завдяки зменшенню запалення, але переконливого підтвердження цього не було отримано.

У проведеному дослідженні є певні недоліки. Так, бракує даних про вплив НПЗП на ризик інфікування COVID-19. Також не було виявлено, чи може часте використання НПЗП чинити ефект на тяжкість захворювання. До того ж не вивчалася потенційна дія парацетамолу, хоча в інших дослідженнях було показано, що препарат також не є шкідливим для пацієнтів із COVID-19. Проте автори вважають, що якби НПЗП впливали на наслідки або ступінь тяжкості COVID-19, це спостерігалось б у проведених раніше або поточному дослідженні.

Коментуючи результати дослідження, троє лікарів із клінік Данії на чолі з **Крістіаном Краггольмом**, д. мед. н. з університетської лікарні Ольборга, високо оцінили їх та зазначили, що отримані докази є переконливими і надають важливу додаткову інформацію, якої стає все більше, стосовно того, що НПЗП не погіршують перебіг COVID-19.

За матеріалами www.thelancet.com

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

Психотерапия депрессии: заметки на полях

Прямой путь редко приводит к пониманию себя, чаще – извилистый

Рассматривая весь психотерапевтический процесс от начала до конца, возможно, полезно задать Читателю, имеющему, пусть небольшой, опыт в этой области, простой вопрос-загадку: с чего следует начинать и чем заканчивать психотерапию конкретного пациента? Ответов, конечно, может быть много; слить мнение Читателя с правильным (по мнению автора) можно в конце статьи.

Кратко о депрессии

Депрессия — это, пожалуй, наиболее частая патология в практике психотерапевта. Депрессия в психологии описывается как утрата жизненной перспективы. Смысл настоящему придают планы, надежды, мечты о будущем. Когда человек теряет перспективу, цели и задачи последующей жизни, то и настоящее начинает казаться лишним смыслом.

В медицине депрессия — психическое расстройство, которое согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) имеет следующие формы: биполярное расстройство (F31), депрессивный эпизод (F32), рекуррентное депрессивное расстройство (F33), дистимия (F34.1) и расстройство настроения в связи с органическими причинами (F06.3).

К типичным (основным) признакам депрессии относятся:

- подавленное настроение (ипохондрия), не зависящее от обстоятельств;
- ангедония — потеря интереса или удовольствия от ранее приятной деятельности;
- выраженная утомляемость, как говорят, «упадок сил».

Диагноз ставят при наличии минимум двух признаков и длительности страдания, за редким исключением, не менее двух недель. Дополнительные симптомы: пессимизм; чувство вины, бесполезности, тревоги/страха; заниженная самооценка; неспособность концентрироваться и принимать решения; нарушения аппетита и сна; суицидальные тенденции. Имеется негативное влияние расстройства на межличностные отношения и профессиональную деятельность. Тяжелые формы депрессии характеризуются так называемой депрессивной триадой: снижением настроения, замедленным мышлением и двигательной заторможенностью.

Для психотерапевта важно различать униполярные депрессии (обычно в виде депрессивных эпизодов), при которых настроение остается в пределах одного, сниженного, «полюса» (сфера профессиональной деятельности психотерапевта), и биполярные как часть биполярного аффективного расстройства (сфера совместной деятельности с психиатрами). При этом биполярная депрессия II типа может стать причиной диагностической ошибки, поскольку хотя при ней и наблюдаются смены фаз, но без чрезмерного повышения настроения, и во время ремиссии возникает иллюзия выздоровления.

Психотерапевты чаще работают со средними и легкими формами депрессии.

Психотерапия и психотерапевты

В традициях старейшей в Украине Харьковской психотерапевтической школы психотерапия определена как система лечебного воздействия на больного, опосредованная через психическую сферу (А.Т. Филатов; Б.В. Михайлов). Сказано точно, лаконично и предельно объемно.

В отечественном здравоохранении считается, что психотерапевтом может быть только врач, окончивший ординатуру по психиатрии. Однако четких критериев, регламентирующих профессиональную подготовку специалиста в этой сфере, нет. В принципе, каждый врач должен вести себя как грамотный психотерапевт — к этому его обязывает медицинская этика (слово лечит!). Психологические консультации также оказывают психологи (а их, к слову сказать, множество), которые претендуют — внимание! — на более глубокое вмешательство в область психики, именуемое психокоррекцией, нежели дипломированный психотерапевт-психиатр. Есть утверждение от психологов, что психотерапия не воздействует на основную структуру личности, а лишь помогает клиентам становиться более гибкими в реализации себя и удовлетворении своих потребностей. Работа же со структурой личности — это их хлеб, область психокоррекции. Такой вот клубок противоречий, который, очевидно, не скоро будет размотан.

Врач — пациент: первая встреча

Задачи первой встречи

Вряд ли кто-либо станет утверждать, что в психотерапии априори существует четкий алгоритм действий врача; есть только задачи, которые предстоит решить, и они, как правило, решаются не последовательно, а параллельно, наслаиваясь во времени друг на друга. Перечень задач известен, но их приоритет и освещенные постсоветскими авторами-психологами и зарубежными исследователями несколько разнятся. Так, при первой встрече в отечественной литературе рекомендовано:

- установить контакт с пациентом;
- выслушать внимательно его жалобы;
- определить суть запроса, который должен выдать сам клиент.

При этом удельный вес внимания, придаваемого запросу, явно превалирует над элементом установления контакта. Между тем, зарубежные авторы подробно описывают поведение врача для установления контакта, считая именно налаживание доверительных отношений краеугольным камнем успеха дальнейшей терапии. Риторический вопрос: что правильной?

Н.И. Козлов, в 90-х гг. автор-психолог многих работ, пишет: «Запрос клиента — то, что клиент хочет получить в результате, его задача, которую он должен сформулировать как цель. ... Первое, с чем сталкивается психолог-консультант — это отсутствие запросов. Люди приходят с жалобами, а не с запросами. ... «Что мне делать?» — это не запрос. Отвечать на вопрос: «Что мне делать?», не уяснив, что клиент хочет на самом деле — не стоит. ... Речь психолога: «Что у вас плохо, понятно; что вы не хотите — услышали; а что вы хотите?».

В приведенной выше практике главный посыл — заставить работать ум клиента; последний должен сам догадаться перевести свои жалобы в плоскость цели и задач. Однако образование, умственные способности, наклонности и культурный уровень у людей разные, и, с точки зрения подавляющего большинства, подсознательное понимание вопросов «Что мне делать?» и «Что вы хотите?» идентичное. Пациенты хотят одного: помощи, а специалист мучает их вопросами... Вот дословная цитата из интернета: «Меня в прошлом году так и не принял психолог. Каждый раз я приходила, и ему не нравился мой запрос. Пока я не передумала и вовсе к нему ходить перестала». Очевидно, рекомендуемое «выдавливание» запроса вряд ли можно назвать удачным психотерапевтическим маневром. Подобные вопросы к клиентам вписываются в теорию когнитивной психотерапии, но опыт свидетельствует однозначно: в чистом виде когнитивная психотерапия, даже с подсказками психолога, малоэффективна.

Обратимся к зарубежным источникам. В них, как стандарт, выделяют три связанные друг с другом задачи: межличностную, диагностическую и терапевтическую, при этом главенствующую (и управляющую) роль придают межличностным отношениям «врач — пациент».

Ключевая задача терапевта состоит в создании доверительных отношений с клиентом. Поведение врача должно быть естественным, без притворности. Важно расположить пациента к себе, оставить в нем уверенность во врачебном профессионализме. Основополагающий навык любого клинициста — это способность эмпатически откликаться на переживания другого человека, выдавая ему в ответ свою поддержку.

В диагностическом плане задача психотерапевта состоит в оценке жалоб клиента и его психического состояния, а также извлечения дополнительной косвенной информации. Параллельно врач формирует для себя картину явных и скрытых психологических причин заболевания и тестирует на предмет формы и метода психотерапии.

Терапевтическая задача начальной консультации проста: донести психологический отклик на насущные потребности клиента и трансформировать его надежду на получение помощи в иррациональную веру. Пациент уже на первой встрече должен почувствовать собственную значимость и достоинство, буквально увидеть это в глазах врача. Ощущение своей



Д.В. Русланов

никчемности, с которым многие клиенты приходят на терапию, — это первое отрицательное убеждение. Ему следует противопоставить заинтересованность терапевта личностью пациента плюс профессиональный незыблемый оптимизм.

Подведем итог. Если в традициях постсоветской психологической школы первоочередной задачей первой консультации ставится выяснение запроса, то в рамках психотерапии, ориентированной на западное и, в целом, врачебное мышление, обсуждения запроса зачастую вообще не происходит. Ведь целью психотерапевта является оказание помощи даже тогда, когда человек об этом прямо не просит, например, в случае посттравматического стресса. Бог с ним, с запросом, врач обязан протянуть руку помощи и сделать это так, чтобы пациент ее принял.

Беседа: тактика врача и знаки пациента

При знакомстве каждый определяет для себя, нравится ли ему собеседник, поскольку ставит во главу угла свое «я». Однако при встрече с пациентом врач обязан отодвинуть в сторону личностное впечатление, свое эго и проникнуться образом личности собеседника, прежде всего, на эмоциональном, а потом уже и на ментальном уровнях. Для этого полезно на некоторое время занять пассивную позицию слушателя и постепенно перенимать управление разговором на себя. Прием активного слушания (повторения фраз, перефразирования и прояснения ситуации) работает хорошо, однако увлекаться эхо-повторением с интеллектуалом явно не следует — обычно это раздражает, и врач в его глазах может показаться тугодумом. А вот прояснять сказанное пациентом следует обязательно, иначе окажется (и это происходит весьма часто — люди по-разному понимают обычное значение слов), что врач воспринимает по-своему, а собеседник подразумевает абсолютно другое. Так, если клиент упоминает о депрессии, стоит спросить: «Давайте поговорим подробнее о вашей депрессии, что именно вы чувствуете?».

Если после жалоб пациента предложить ему определить источник своей главной проблемы, то типичный первый отклик — все что угодно, кроме истинной причины. И это не удивительно, поскольку источник сознательно и подсознательно отвергается. Самый частый ответ, который слышит психотерапевт при затрагивании проблемной психологической зоны, — «Я не знаю». Более того, любой намек на истинную первопричину вызывает либо слезы, либо, как правило, замыкание пациента в себе (даже если врач прав, как говорят, на 1000%). Об этом четко свидетельствует поза субъекта (скрещивание рук и/или ног, направление взгляда, движения глаз и др.) — да, врач всегда обязан держать в поле внимания невербальные знаки.

После установления «черновой» картины ситуации, формулировки психотерапевтического диагноза (см. ниже) и предварительного плана лечения врач мягко обсуждает свое видение с пациентом, стремясь достичь максимально возможного взаимопонимания. По пунктам это звучит так:

1. Необходимо дать профессиональное заключение и рекомендацию.
2. Выразить уверенность в возможности реалистичных изменений благодаря совместным усилиям врача и пациента.
3. Предоставить пациенту возможность задать вопросы и согласовать план дальнейших действий.
4. Дать домашнее задание.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

5. В качестве «вишенки на торте», которая, возможно, окажется «горьким перчиком», следует попросить пациента оценить самочувствие в динамике (ощущения и настроение в конце беседы пусть сравнит с теми, с которыми он вошел в кабинет). Эту процедуру следует делать, закрыв глаза (!), так отсекается отвлекающая внешняя информация.

В диалоге с пациентом стоит в позитивном свете сформулировать подобного рода вопрос: «Что именно, какую самую маленькую единственную вещь мне надо помочь убрать из вашей жизни, чтобы потом, спустя какое-то время, вы все-таки порадовались, что лечились у меня?». В ответе будет озвучена, фактически, задача-минимум краткосрочной терапии.

В конце первой встречи, да и последующих, следует подвести итог, кратко пройти по основным пунктам разговора: жалобам, сути проблемы (важен консенсус — согласие с ней и пациента!), какие перспективы лечения (и выздоровления) видит специалист, ощутил ли клиент какой-либо позитивный сдвиг в настроении, самочувствии, поскольку врач такую тенденцию увидел (приободрить пациента).

Об итоге первой встречи прекрасно сказано: «На что можно рассчитывать к концу первой консультации? Что клиенту станет легче, что он не будет считать свое положение таким отчаянным и безнадежным и что он, возможно, начнет понимать, что кое-что зависит от него самого. ... Важно, чтобы первичная консультация завершилась конкретным, значимым для клиента результатом: у него может появиться новый взгляд на проблему, уверенность в том, что ему можно помочь...» (С. Файн, П. Глассер, 2003) [1].

Психотерапевтический диагноз

Тема диагноза в психотерапии практически не поднималась. Да и, казалось бы, зачем, если можно детально описать проблему и процесс лечения. Впрочем, не все так просто, иначе зачем нужна была бы попытка увязать портрет личности пациента в понимании психиатра с методом психотерапии [2]. Сама попытка, безусловно, заслуживает уважения, однако сложность специфического для психиатров подхода сводит ее ценность на нет для специалистов-психологов и всех остальных врачей. Да и портрет получится, как ни крути, чисто субъективный. Тем не менее, очевидно, что идея стандартизации портрета личности пациента привлекательна. В данном контексте насколько полезным, по мнению Читателя, окажется решение воспользоваться древними разработками, пережившими тысячелетия?

В нумерологии известен способ описания личности — его физической, эмоциональной и ментальной сфер — по дате рождения. По ней же путем сложения цифр определяют так называемый легкий и трудный (правильный) пути. Дополнительную информацию даст известный квадрат Пифагора, где, по опыту, лучше брать во внимание только отсутствие какой-либо цифры — указатель склонности характера и жизненных проблем либо, напротив, избыток одинаковых цифр (более трех) — указатель психопатологической акцентуации личности. Все это относится, образно говоря, к внутреннему стержню личности.

Что касается внешнего образа личности, особенностей мироощущения и поведения, существуют близкие к стандарту (совпадающие описанием у разных авторов) астрологические портреты по годам (китайский гороскоп зверей — крыса, бык, тигр и т.д.) и месяцам (западный — овен, телец, близнецы и пр.). Те, кто имеет опыт работы в этой области, свидетельствуют о заметном совпадении заочного портрета личности (по дате рождения) с истинным. Подход, конечно, неидеальный, а во многом и спорный, особенно учитывая поверхностные трактовки-профанации, выдаваемые цифровыми программами по нумерологии, огромный плюс: это элемент стандартизации, привязанный к объективным данным. В умелых руках он работает примерно в 75% случаев, что уже немало.

В итоге психотерапевтический диагноз может быть оформлен в виде четырех элементов, таких как:

- краткое описание проблемы;
- дата рождения пациента;
- акценты, «вылезшие» за рамки стандарта вследствие то ли наследственных отклонений, то ли особенностей воспитания пациента;
- наличие психосоматики.

Если у пациента проявлено какое-либо соматическое заболевание, оно неизменно отразится на его мировосприятии и скажется на поведении. С любой точки зрения указание на яркую психосоматику в психотерапевтическом диагнозе будет профессиональным. Ограниченные рамки статьи позволяют наметить лишь общий путь, поэтому в качестве эскизной иллюстрации предлагаемого подхода ниже приведены два примера.

Пример 1. Рассмотрим личность, рожденную 06.08.1980 г., с точки зрения ее склонности к депрессии и возможностей психотерапии. Субъект физически крепкий, ленивый во всем, что его не заинтересует, не привыкший к монотонному труду и дисциплине, эмоционально «взрывоопасный», конфликтный, легко захватываемый идеями и так же быстро остывающий, легко сходящийся с противоположным полом. Склонен к праздной жизни, желанию быть лидером. Решения принимает быстро, не знает сомнений, эгоцентричный. Периоды увлеченности чем-то при столкновении с трудностями сменяются периодами меланхолии. Чужого мнения и советов, не совпадающих с его собственными, не воспринимает. Падок к лести, даже если осознает, что это лесть. Подвержен ценностям окружающего социума. Вывод: такой субъект может попасть на прием к психотерапевту только при стечении обстоятельств, и то, скорее, к психиатру. Когнитивная терапия будет неэффективна, когнитивно-поведенческая — только краткосрочная с возможным эффектом. Лучший подход — мягкий суггестивный транс с внушениями поддержки и формирования «сбывшегося будущего». Групповая терапия — более предпочтительна.

Пример 2. Тот же вопрос: возможность психотерапии для личности, рожденной 25.06.1957 г., которая имеет склонность к депрессии. Особа физически крепкая, эмоционально устойчивая, неглупая, легко воспринимающая чужую мысль. С высокой вероятностью возможен карьерный рост. Можно твердо утверждать (вероятность — 99%), что особа никогда не попадет на прием к психотерапевту; скорее всего, она сама прекрасный психолог. Если все же такое случится, то стоит рекомендовать сочетание мягкого суггестивного успокоительного транса плюс пара-тройка когнитивных сессий. Лучше подойдет индивидуальная психотерапия, и она будет краткосрочной.

Практика психотерапии

Терапевтический альянс

Эффективная психотерапия невозможна без выстраивания доверительных отношений, называемых за рубежом рабочим (терапевтическим) альянсом. Терапевтический альянс делает помощь возможной даже в те периоды, когда клиент будет считать врача ужасным специалистом, который, в свою очередь, будет думать, что тот даже не попытается себе помочь. Психотерапевту важно воспринимать всерьез все, что исходит от пациента, сопереживать, уважать и оставаться с ним даже тогда, когда это трудно.

Чтобы уяснить, образовался ли с пациентом рабочий альянс, и оценить степень его надежности, врачу стоит задать себе три вопроса:

1. Верит ли клиент, что ему стараются помочь?
2. Существует ли у терапевта и пациента ясность относительно того, что именно они пытаются делать вместе, и кто за что отвечает?
3. Существует ли между ними согласие и решимость оставаться в отношениях, даже когда это становится трудным или болезненным?

Тревожный звонок качества рабочего альянса — усиление сопротивления пациента в процессе терапии; врачу следует срочно пересмотреть стратегию и тактику своей работы.

Трудный пациент

Для психотерапевта трудный больной — тот, у кого «не идет» психотерапия, то есть эффект минимальный (еще хуже — преходящий), а также тот, с кем не удается достичь терапевтического альянса. Считается, что чем больше у врача опыта, тем меньше у него трудных больных. Несмотря на то что это — субъективная характеристика, существует группа пациентов, которых почти все врачи считают трудными. Для таких больных характерно:

- обилие жалоб, большей частью частых и несущественных;
- отсутствие либо неясный соматический диагноз;
- нарастание синдрома хронической усталости;
- недовольство лечением;
- враждебность, раздражительность, придирчивость;
- одновременный прием множества лекарственных средств;
- консультации у других врачей.

У трудных пациентов за группой «виртуальных» симптомов часто может скрываться настоящая проблема. Депрессивные переживания закономерно возникают у всех больных с тяжелыми и, особенно, неизлечимыми формами патологий.

Пресуицидальный синдром

В случаях тяжелой депрессии перед врачом встает вопрос о возможности прогнозировать суицидальное поведение больных. Описан так называемый пресуицидальный синдром, то есть ряд признаков в поведении, настроении, самочувствии пациентов, позволяющих с определенной степенью достоверности прогнозировать у них суицидальные действия.

Первые признаки синдрома — неуклонное, порой стремительное нарастание депрессии. Происходит снижение профессиональной и бытовой активности, утрачиваются ранее значимые социальные интересы. Происходят замыкание в себе, нежелание разговоров, замедленный автоматизм привычных движений. Постепенно снижаются витальные потребности — наблюдаются безразличия к качеству пищи, проблемы со сном, у женщин — нарушения менструального цикла, у мужчин — либидо и потенции. Для выраженного депрессивного состояния (F32) характерна «триада Протопопова»: тахикардия, запоры, расширение зрачков. В этот период у больных могут возникнуть суицидальные мысли и действия. При демонстративно-шантажных суицидах, в отличие от истинных, время и место выбираются таким образом, чтобы вероятность помощи была наибольшей.

Возможности психотерапии

Возможности психотерапии для лечения депрессии ограничены несколькими направлениями, при этом нет ни одного метода, который был бы в целом лучше остальных. Выбор зависит только от согласия между специалистом и клиентом. Многие отмечают: выбранный метод куда меньше влияет на результат по сравнению со степенью веры больного в своего врача. Нередко групповые методы оказываются эффективнее индивидуального подхода, особенно в случаях так называемых трудных пациентов.

Метод психоанализа (психодинамической терапии) для лечения депрессии используют за рубежом. Он подразумевает длительную работу и систематические — обычно один раз в 1-2 недели — встречи с психоаналитиком. Возможно, причина популярности кроется в особенности западной (зачастую американской) культуры, где не принято говорить о своих проблемах кому-либо; «крайним» оказывается психоаналитик. Деятельные личности, как правило, никогда не сталкиваются с этим.

Когнитивно-поведенческая терапия является, пожалуй, основным инструментом психотерапии в нашей стране. Когнитивный элемент — толкование проблемы по-новому (для пациента) — удачно сочетается с рекомендациями по изменению привычного образа жизни. В каком ключе будет когнитивное общение — логотерапии В. Франкла, клиент-центрированной терапии К. Роджерса, психотерапии К. Хорни, А. Лазаруса, трансактного анализа Э. Берна, гуманистических методов А. Маслоу, У. Шутца, рационально-эмотивной психотерапии А. Эллиса, позитивной психотерапии Н. Пезешкиана и др. — выбор самого психотерапевта. В поведенческом компоненте стоит предусмотреть два слагаемых:

- грамотный уход от стрессовых ситуаций;
- адекватные физические нагрузки (их эффективность подтверждают выводы нескольких мета-анализов рандомизированных контролируемых испытаний).

Дозировано практикуется и так называемый поведенческий эксперимент — попытка пациента на очередной сессии под контролем психотерапевта применить новую модель поведения в проблемной ситуации.

Гештальт-терапию Ф. Перлза, системные расстановки по Б. Хеллингеру и прочие методы, восходящие к психодраме Я. Морено, можно рекомендовать лицам творческого склада, эмоциональным и гипнабельным — тем, кого может увлечь сама необычность происходящего. Планово-сюжетная линия в этих методах размыта: все зависит от получаемого опыта переживаний, «насыщения» эмоциями и их осознания; время и направленность процесса здесь не являются прогнозируемыми.

Отличным дополнением к перечисленным выше основным направлениям станут суггестивные методы в мягкой форме, арт-терапия в виде краткосрочных сессий и техники NLP. Суггестия при лечении депрессии лучше проводить двухэтапно:

- первый этап — направленность только на снятие тревоги, страхов, подавленности, внушение поддержки, визуализация «детского рая»;
- второй этап — работа в форме классической символ-драмы Лейнера, в ходе которой идет уже обсуждение переживаний.

Что касается арт-терапии — это, скорее, поведенческий прием переключения внимания, визуальный переход в иную реальность, и он полезен для всех без исключения лиц, страдающих депрессией, независимо от пола, возраста, образования и пр. Техники и модели NLP (например, модель двух экранов) полезны в качестве тактических приемов.

Психотерапия не стоит на месте. Каждые несколько лет возникают новые методики, приемы и подходы, которые усиленно рекламируются последователями. Из них, по меньшей мере, два метода заслуживают рассмотрения.

1. *Десенсибилизация и переработка движением глаз.* Это доказанный и признанный метод поведенческой терапии. Метод эффективен в лечении любой психологической травмы, в том числе посттравматического стрессового расстройства;

он прост как в изучении, так и в практике. Психотерапевт водит перед лицом пациента палец (указку), предлагает следить глазами за его перемещениями и одновременно просит клиента вернуться к болезненным воспоминаниям, «прокрутить» в воображении травмирующие ситуации. Перемещение взора соотносится с движениями глаз в теории NLP. Синхронизированная связь движений глаз с воспоминаниями помогают по-иному воспринимать последние: переживания невольно становятся менее болезненными.

2. *Нарративная терапия.* После личного заочного ознакомления с этим методом лечения у меня остались весьма сложные, двоякие впечатления. Метод зарубежный, его авторы — австралийцы М. Уайт и Д. Эпстон. Непредвзятый критический анализ показывает, что обширное описание (теория) в русскоязычном переводе вычурно, туманно и порой нелепо, если придерживаться точного смыслового значения обычных слов. Пример: «Нарратив — это, по сути, история вашей жизни... Жизнь каждого человека полиисторична. В ней состязаются за привилегированное положение разные истории. Какая-то из них доминирует. Если доминирующая история закрывает человеку возможности развития, можно говорить о существовании проблемы. ... Однако всегда есть опыт, не включенный в истории. Из него можно собрать истории, альтернативные доминирующей, и выяснить, какая из них является предпочитаемой. ... Так как нет истинных, правильных для всех историй, терапевт не может знать, что такое «правильное» развитие вообще и для данного человека в частности. Терапевт — не эксперт по жизни клиента, в этом клиент сам является экспертом». Как часто бывает, за многословием обычно скрывается пустота, блеф и минимум полезной истины. Больше можно понять из конкретного описания одной сессии (пациенты мать с сыном) в книге М. Уайта [3].

Принцип метода — в последовательном задавании вопросов («Что значит?», «Как понимаете?» «Каким образом?» и т.п.), направленных на пояснение какой-то фразы из только что полученного ответа пациента. Вопросов много — видимо, не меньше 1,5–2 сотен за сессию (только в приводимом в книге коротком фрагменте их 69). Цепочка вопросов — ответов изредка прерывается промежуточным резюме достигнутого результата. Подобный диалог в психологическом консультировании называют прояснением сказанного. Истории, в привычном для нас понимании последовательного, по датам, развертывания событий, здесь нет. Есть высказывание мыслей, чувств, представлений, мотивов и пр.

Представленные ответы пациентов однозначно указывают на их интеллектуальную и образовательную ограниченность, а со стороны психотерапевта — на элемент напористости (настойчивости) в задавании вопросов. В последнем, действительно, можно уловить элемент новизны. Образ психотерапевта при использовании нарративного метода в какой-то степени соответствует образу пронырливого коммивояжера, который ласковой речью заманивает собеседника в свои сети. Диалог специалиста с пациентом можно иллюстрировать толканием буксиром баржи вперед: последняя плывет по своей траектории, а буксир (образ врача) заставляет ее двигаться и при этом расставляет буйки над скрывающимися под водой камнями.

По сути, нарративная психотерапия — это, скорее, не метод, а один из приемов работы с замкнутыми и/или интеллектуально ограниченными пациентами. Действительно, вовлечь такую категорию лиц в психотерапевтический процесс бывает чрезвычайно сложно. Однако следует помнить, что не каждый врач сможет хорошо овладеть данным приемом, для этого необходима не столько техника, сколько индивидуальная харизма лидера, за которым люди пойдут бессознательно, подчиняясь одному только его голосу и виду. В повседневной жизни таких лидеров можно встретить в спортивных тренерских кругах и среди военных. Если подобную настойчивость в вопросах будет проявлять врач с мягким характером, скорее всего, это вызовет раздражение и непонимание со стороны пациентов, то есть — обратный эффект. В остальном, декларируемые приемы известны: техника экстернализации — прием разотождествления, техника деконструкции — прием разделения проблемы на части, технология уникальных результатов — красивое название, за которым стоит императивная личность психотерапевта, задающая кучу вопросов, в них нет ноу-хау.

Подводя итог, можно предположить, что нарративная психотерапия напоминает франшизу, бизнес-модель, апологеты которой просто слепо копируют оригинал, пользуясь раскрученным пиаром. В сравнении с известными методами нарративный подход можно условно назвать императивно управляемой беззадачной когнитивной психотерапией. Есть только цель — вынудить пациента подумать над своей жизнью в новом свете. Во главу угла ставится не анализ причин проблемы, а поиск решений — полная противоположность психоанализу. Весь метод ориентирован на будущее: фокус на надеждах клиентов, их возможностях и потребностях. Императивный образ

психотерапевта эмоционально увлекает, а наводящие вопросы помогают пациентам задуматься и описать реальную близкую мечту. Присутствует и домашнее задание: попытаться изменить привычную модель поведения в сторону получения нового опыта. Что касается конечных результатов, можно предполагать умеренную эффективность метода для категории клиентов с низким образовательным и интеллектуальным уровнем, а также при апатии и «уходе в себя» — в отношении симптомов депрессии. Заставить пациентов эмоционально увлечься чем-либо — это уже очевидный плюс. Проблемной стороной метода является именно свобода «плавания», так и тянет спросить: «камо грядеши?» (куда идешь?).

Стратегия айкидо

В одной из ранее изданных автором работ рассматривалась стратегия (тактика) айкидо в психологии конфликтов, когда одна сторона условно нападает, другая — использует логику нападения как аргумент против самой себя [4]. Практически, на начальном этапе, назовем его «слияние», используют технику слушания и молчания, изредка соглашаясь и поддакивая всему. Задача психотерапевта — уловить основную идею, суть. В какой-то момент ее подхватывают ее подхватывают и... незаметно и неожиданно для соперника продолжают до точки противоречия с реальностью. Логика оппонента опровергает саму себя.

Пример 1. Обычная житейская ситуация. Зять помогал теще, но вместо благодарности услышал: «теща никогда зятя не обидит, а вот зять может». Зять, как говорится, полез выяснять отношения, но благодарности так и не получил, более того, жена заняла позицию мамы. У клиента осталась в душе рана...

Стоит отметить, что подобные ситуации ожидания и неполучения благодарности (и фрустрации) уже имели место ранее, и клиент помнил слова психотерапевта о том, что по-детски стремится услышать слово «спасибо», а пора бы повзрослеть. Тем не менее совет специалиста остался без должной реализации. Тогда он применил новую для него тактику айкидо, заметив с улыбкой: «Если следовать З. Фрейду, подсознательно вы сами стремитесь к тому, чтобы «получить по голове». Если опустить описание выражения лица клиента, результат по истечении нескольких месяцев был следующий. Клиент: «Я хорошо усвоил вашу рекомендацию, теперь у меня с этим нет проблем».

В случае депрессии ситуация несколько иная: со стороны клиента нет нападения. Поэтому начальная задача меняется, психотерапевт обязан вопросами, поведением, какими-то заданиями вывести пациента из мертвой зоны эмоционально замкнутого круга. И лишь тогда, когда клиент поверит и последует терапевтическим указаниям, когда его удастся разговаривать, лишь тогда специалист получит возможность использовать тактический прием айкидо. Надо дать пациенту возможность полностью высказаться, после чего перевернуть ситуацию с ног на голову, представить негатив как позитив.

Пример 2. Молодая одинокая инфантильная девушка с кратковременными эпизодами слегка акцентированного биполярного расстройства («то плачем — то скачем») обратилась за помощью, с плачем жалуюсь на проблему. Ситуация: мыла посуду на кухне и внезапно обнаружила, что ноги мокрые, стоит в луже воды. Испытала панику, тихий ужас. Причину обнаружила сразу и устранила ее, перекрыв воду, тут же вытерла образовавшуюся лужицу воды, на все ушло не более пяти минут. Но перед обращением проплакала навзрыд целых два часа.

Психотерапевт внимательно, не прерывая, выслушала рыдания о перенесенных страданиях, перемежающиеся нецензурными выражениями, после чего заметила: «Ну, и в чем проблема? Это же хорошо! Соседей не залила — молодец. Справилась сама — трижды молодец! Слезы промыли глаза, они были синими — стали ярко-синими, правда ведь? И нос заодно прочистился!». Девушка опешила и... рассмеялась. Психотерапевт продолжила: «Факт № 1: ты справилась и теперь знаешь, как быстро устранить течь, ты стала более практичной. Факт № 2: ты никому не причинила вреда, никто не пострадал. Факт № 3: тряпки можно выстирать и высушить, больше ничего плохого не произошло; в конце концов, ты просто сделала легкую зарядку, ползая на коленях». Результат — изменение настроения в течение двух минут.

Для психотерапевта могут быть очень поучительны жизненные примеры со стороны, подслушанный непрофессиональный разговор, сопровождаемый стихийной психотерапией.

Пример 3. Две подруги К. и Т. (обе по профессии далеки от психологии) сидят в уютном кафе. Негромко звучит приятная музыка (стихийно создана располагающая психотерапевтическая атмосфера). К. жалуется Т. на измену мужа, которую не может простить, и, несмотря на благоприятные взаимоотношения в семье до инцидента, собирается подать на развод. Муж уверял, что связь случайна, «перепил водки».

Далее разговор подруг К. и Т. в сокращенном варианте (курсивом — комментарии).

К.: — Я не хочу об этом говорить. Это такая рана... Будет развод, — и плачет.

Т.: — Но ведь он тебя любит, на коленях просит прощения. *(Т. неосознанно апеллирует к жизненно важному для К. положительному опыту)*

К.: — Не могу, я ему не верю. *(Своим категорическим «не могу» К. ввергла сама себя в состояние фрустрации — обманутых надежд и отсутствии позитивного выхода)*

Т.: — Боже, как я тебя понимаю! *(Элемент соучастия; нуждающийся в психологической помощи человек понимает, он не один в своем горе)*

К.: — Не понимаю, ну что ему не хватало, я ведь все делала для него! *(Неудачная попытка переосмыслить ситуацию)*

Т.: — Послушай! Ты должна понять простую вещь: все мужчины — по натуре бабники; они из-за своей физиологии («весь ум в штанах») «ведутся» на любую юбку, стоит лишь призывно улыбнуться и поманить их пальчиком (далее следуют тому подобные аргументы). *(Призыв «послушай!» содержит императив, приказ. В сочетании с нужным тоном он позволяет Т. инстинктивно взять ситуацию в свои руки, стать лидером-наставником, безоговорочным гуру. Подобный приказной тон может быть адекватно воспринят лишь потому, что исходит от подруги, которой К. доверяет; не исключено, что от другого человека те же слова с подобной интонацией были бы восприняты в штыки, и К. замкнулась бы в себе. Дальнейшие слова Т. о мужчинах-бабниках — это не только попытка изменить мировоззрение К. В них — посыл Т. на подсознательном уровне, мол, я полностью на твоей стороне, ты ни в чем не виновата, и нечего зря себя корить)*

Т. обнимает и гладит подругу. *(Дружеский физический контакт позволяет К. расслабиться, внутренне раскрыться, довериться и последовать совету подруги)*

К.: — Наверное, ты права, — и тихо плачет, уже не навзрыд, просто слезы катятся сами по щекам. *(Внутренне К. уже смирилась с ситуацией, протест пошел на спад, хотя рецидивы, заглядывая в будущее, наверняка будут, и не раз, но уже не той силы)*

Таким образом, К. совершенно спонтанно в духе житейско-выверенной психологии получила вполне профессиональную помощь. Осознание К. своей проблемы произошло в форме ее смирения, принятия факта измены как неизбежного зла, которое, однако, не отменяет любви мужа к ней, и ее — к мужу. Почвой для такого смирения послужило изменение мировоззрения на причины поведения своего мужа. К. осознала, что она далеко не одинока в таком горьком опыте, и ее постиг удел многих обманутых женщин, но со стороны мужа это было неконтролируемое случайное поведение, в котором он искренне раскаивается.

К приведенному выше стоит добавить, что в ситуациях измен со стороны мужа женщины склонны выдавать два стандартных совета: изменить самой и потребовать от него, как плату за прощение, дополнительных материальных благ. Ни тот, ни другой совет не является мудрым. Измена мужу, может быть, и даст некое моральное удовлетворение (да и то временное), но не принесет счастья и радости ни в семью, ни самой женщине, лишь дополнительный горький опыт, явно не нужный никому. Что касается требования материальных благ, это ни к чему. Мудрее расширить круг (перечень) семейных обязанностей для мужа; это и сплавливает пару, и оставляет женщине больше времени для собственной личной жизни, что куда приятней, скажем, норковой шубки.

Применение стратегии айкидо в случае измены можно проиллюстрировать, продолжив описанный выше диалог Т. с подругой К.

Т.: — Скажи, положи руку на сердце, после всего того, что произошло, ты его все-таки любишь?

К.: (плача) — Самое ужасное — да, я от души желаю ему только хорошего, может быть, ему с другой будет лучше.

Т.: — В принципе, он хороший мужик, и до сих пор вел себя как примерный семьянин, признай это.

К.: — Да.

Т.: — Тогда я тебя не понимаю, если желаешь ему добра, а он после всего видит счастье лишь с тобой, то чего ты хочешь, какого счастья ты действительно желаешь ему да и себе тоже?.. *(Тактика айкидо в действии)*

Вместо резюме — обещанный ответ: **с оценки себя.**

Литература

1. Ягнюк К.В. Анатомия терапевтической коммуникации: базовые навыки и техники. Когито-Центр, 2014 // Журнал Практической Психологии и Психоанализа. — 2014. — № 1.
2. Чугунов В.В. Психотерапевтический диагноз, Харьков: Наука, 2015.
3. Уайт М. Карты нарративной практики: введение в нарративную терапию, М.: Генезис, 2010.
4. ZU, Nevro 1, 2014, p. 56.

Ідіопатична генералізована епілепсія: узагальнення типових проявів та оптимальне лікування

Епілепсія – це хронічне неврологічне захворювання, що характеризується повторюваними раптовими епілептичними приступами. Епілептичний напад являє собою аномальний гіперсинхронний розряд кіркових нейронів. Ідіопатична генералізована епілепсія (ІГЕ) належить до однієї з найвідоміших підгруп генералізованих епілепсій. М. McWilliam та Y. Al Khalili виконали огляд наявних наукових даних, на основі яких проаналізували діагностику та лікування ІГЕ, а також підкреслили важливість міжпрофільного підходу в наданні оптимальної медичної допомоги. Автори мали на меті детальніше розглянути останню класифікацію Міжнародної протиепілептичної ліги (ІЛАЕ), узагальнити типові прояви різних форм ІГЕ, визначити найчастіше використовувані протиепілептичні препарати (ПЕП) у лікуванні ІГЕ тощо. Пропонуємо до вашої уваги основні положення даного матеріалу, що доступний на інтернет-ресурсі StatPearls (2020).

Визначення типу нападу та діагностика епілепсії

Діагноз епілепсії розглядається за таких обставин (Fisher et al., 2014):

- наявні два непровоковані приступи з інтервалом більш як 24 год;
- наявний один непровокований напад, але з високим ризиком рецидиву (60% і більше);
- встановлений діагноз епілептичного синдрому.

Термінологія та класифікація епілепсії останніми роками зазнали суттєвих змін після перегляду класифікаційної системи ІЛАЕ 2017 р., яка замінила версію 1989 р. (Scheffer et al., 2017). Оновлення документа було спрямоване на те, щоб на основі результатів наукового прогресу створити корисний, насамперед для лікаря-практика, клінічний інструмент, а також для використання у межах досліджень та розробки протиепілептичних методів лікування.

Терапевтичні кроки включають такі, як:

- перший етап – визначення типу нападу: фокальний, генералізований, невідомого генезу;
- другий етап – діагностика типу епілепсії: фокальна, генералізована, комбінована генералізована та фокальна, невідомої етіології;
- третій етап – діагностика епілептичного синдрому:

стани з очевидними ознаками, як-то тип нападу, особливості візуалізації, зокрема електроенцефалографічної (ЕЕГ).

ІГЕ, що є підтипом генералізованої епілепсії, включає ювенільну абсансну (ЮАЕ), ювенільну міоклонічну (ЮМЕ), дитячу абсансну епілепсію (ДАЕ) та генералізовані тоніко-клонічні напади (Scheffer et al., 2017).

Етіологія та патофізіологія

Класифікація ІЛАЕ підкреслює, що вплив етіологічних факторів слід розглядати від появи першого нападу (Scheffer et al., 2017). Відповідно до класифікації ІЛАЕ, було визначено шість неієрархічних етіологічних груп, як-то структурні, генетичні, інфекційні, метаболічні, імунні, невідомого походження тощо. Пацієнти можуть входити до більш ніж однієї групи. Хворі на ІГЕ не мають ознак структурних уражень головного мозку за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), а також симптомів та ознак в інтратекальному періоді, що викликає більшість етіологічних груп (Guerrini et al., 2019; Koutroumanidis et al., 2005).

Вплив генетичного фактора було розглянуто в дослідженнях близнюків, які продемонстрували вищі показники конкордантності у монозиготних близнюків порівняно із дизиготними (Berkovic et al., 1998; Coreu et al., 1991). При дослідженні ДАЕ було виявлено роль хромосомних ділянок 20q, 8q24.3 та 1p (ДАЕ згодом стала ЮАЕ). Результати показали, що поліморфізм гена BRD2 на хромосомі 6p21.3 та гена Cx-36 на хромосомі 15q14 пов'язаний із підвищеною схильністю до ЮАЕ (Steinlein et al., 1997; Delgado-Escueta et al., 1999; Hempelmann et al., 2006). Проте генетичні мутації рідко призводять до епілепсії (Scheffer et al., 2017).

Патофізіологія епілепсії переважно залежить від етіологічного фактора, що спричиняє аномальний розряд нейронів кори головного мозку.

Епідеміологія

За оцінками, 50 млн людей у всьому світі страждають на епілепсію; більшість із них не мають доступу до медичної допомоги (Ngugi et al., 2010; Meinardi et al., 2001). Системний огляд та метааналіз міжнародних досліджень показали, що точкова поширеність активної епілепсії становить 6,38 на 1 тис. осіб, а показник упродовж життя – 7,6 на 1 тис. осіб. Частота розвитку епілепсії не залежить від статі або віку. Найвищу поширеність мають генералізовані напади та епілепсія невідомої етіології (Fiest et al., 2017). За наявними даними, захворюваність на генералізовану епілепсію у США становить 7,7 на 100 тис.

людино-років (Neligan et al., 2012). Серед ІГЕ найчастіше зустрічається ЮМЕ: від 3 до 11% випадків епілепсії серед підлітків та дорослих (Senf et al., 2013).

Характеристики різних типів епілепсії Дитяча абсансна епілепсія

ДАЕ виникає у ранньому дитинстві, з піком початку у віці від 4 до 7 років. Вона може розвинутися до чи після цього періоду, але зазвичай до десяти років. ДАЕ характеризується наявністю тільки типових абсансних нападів – коротких епізодів (тривалістю від 4 до 30 с) із втратою свідомості, різким початком та припиненням, а також порушенням поведінки чи фіксацією погляду без постіктальних симптомів. Вони можуть бути пов'язані з орофациальним автоматизмом та виникати внаслідок гіпервентиляції протягом 3–4 хв. Абсансні приступи бувають множинними, близько сотні щодня. Результати клінічного обстеження пацієнтів – у нормі (Koutroumanidis et al., 2005).

Ювенільна абсансна епілепсія

ЮАЕ виникає у віці від 7 до 16 років, із піком у період від 10 до 12 років. При ЮАЕ переважають судомні напади, що можуть траплятися багато разів на день, але зазвичай не так часто, як за ДАЕ. Автоматизми зустрічаються частіше (періоральні або у вигляді жестів). Генералізовані тоніко-клонічні приступи в більшості пацієнтів спостерігаються рідко, міоклонічні – у незначній кількості. Всі типи судом частіше відбуваються тоді, коли дитина втомилася або погано почувається. Гіпервентиляція протягом 3–4 хв може спровокувати абсансний напад, але з меншою ймовірністю, ніж при ДАЕ (Koutroumanidis et al., 2005).

Ювенільна міоклонічна епілепсія

ЮМЕ – це поширений епілептичний синдром, що проявляється у віці від 8 до 26 років, із піком захворюваності від 12 до 16 років. ЮМЕ характеризується трьома типами нападів, як-то міоклонічні посмикування (незабаром після пробудження або коли людина втомлюється), генералізовані тоніко-клонічні та типові абсансні напади. Міоклонічні приступи являють собою раптові короткі посмикування руками, ногами, обличчя або всього тіла. Генералізовані тоніко-клонічні напади трапляються приблизно у двох третин пацієнтів, частіше вранці, особливо при прокиданні раніше, ніж зазвичай, або пізно ввечері. Приблизно третина хворих страждає на типові абсанси, які виникають переважно зранку. Факторами, що провокують усі типи нападів, є втома, недосипання, вживання алкоголю; до 40% хворих є світлочутливими. Дані клінічного обстеження пацієнтів – у нормі (Koutroumanidis et al., 2005).

Генералізовані тоніко-клонічні напади

У пацієнтів із генералізованими тоніко-клонічними нападами спостерігаються лише ці приступи. Найчастіше вони мають місце у підлітків, але також бувають у більш ранньому віці чи пізніше. Зазвичай ці напади виникають незабаром після пробудження (протягом 1–2 год), однак можуть траплятися і в інший час. Провокувальні чинники, подібно до ЮМЕ, включають недосипання, втому та надмірне вживання алкоголю. Дані фізикального обстеження пацієнтів – у нормі (Koutroumanidis et al., 2005).

Діагностика ІГЕ

Діагностика ІГЕ передбачає насамперед встановлення клінічного діагнозу на основі типового анамнезу без результатів обстеження (за виключенням випадків, коли на тлі гіпервентиляції можуть виникнути абсансні напади); це підтверджується даними ЕЕГ. При ІГЕ спостерігається нормальна фоновая активність із генералізованими імпульсними розрядами інтеріктально (Guerrini, Marini, 2019). При ДАЕ та ЮАЕ мають місце амплітудні іктальні пік-хвильові розряди високої амплітуди (від 2,5 до 4 Гц),

які тривають довше ніж 4 с. При ЮМЕ – зазвичай генералізовані пік-хвильові розряди із частотою від 3 до 6 Гц (Shahnaz et al., 2014). Результати МРТ та нейропсихологічні дані пацієнтів у нормі (Koutroumanidis et al., 2005).

Терапія

Лікування ІГЕ передбачає застосування ПЕП та інформування пацієнтів для підвищення обізнаності про фактори, що провокують розвиток епілептичних припадків. Метою є задовільний контроль нападів при мінімальному лікуванні, тобто монотерапії. Традиційними препаратами першої лінії є вальпроат натрію, етосуксимід та ламотриджин.

Вальпроат натрію залишається найефективнішим засобом лікування генералізованих нападів. На тлі лікування даним препаратом у 75% пацієнтів напади зникають. Також вальпроат натрію є дуже дієвим як ад'ювантна терапія. Додатковою перевагою його застосування є запобігання рецидивам абсансного статусу; також він використовується у світлочутливих хворих (Koutroumanidis et al., 2005).

Найчастішими несприятливими явищами, пов'язаними з терапією, є підвищення ваги, випадіння волосся, тремор та шлунково-кишкові розлади, однак вони є дозозалежними та оборотними. Основна проблема при лікуванні вальпроатом натрію – тератогенність, що обмежує його застосування у жінок, які можуть бути змушені приймати ПЕП упродовж життя. Проблема є особливо відчутною у разі ЮМЕ, за якої ефективність препарату висока.

Етосуксимід використовується для лікування типових абсансних нападів і є майже таким же ефективним, як вальпроат натрію. Однак він не запобігає розвитку генералізованих тоніко-клонічних або міоклонічних приступів, що обмежує його застосування здебільшого у пацієнтів із ДАЕ. Побічні ефекти, асоційовані з терапією цим препаратом, включають втрату ваги, сонливість, головний біль та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Також можуть відбуватися зміни поведінки; побічні ефекти зазвичай залежать від дози (Koutroumanidis et al., 2005).

Ламотриджин здатний контролювати типові абсансні та генералізовані тоніко-клонічні напади з різною ефективністю, що пов'язано з міоклонічними приступами. Препарат є сприятливим вибором для жінок, оскільки не асоційований із тератогенним ризиком. Однак при його використанні наявна ймовірність розвитку синдрому Стівенса – Джонсона, і збільшення дози має бути поступовим. Вальпроат натрію пригнічує метаболізм ламотриджину, тому при одночасному призначенні необхідне застосування препаратів у нижчих дозах. Поширені побічні ефекти включають головний біль, розлади з боку шлунково-кишкового тракту, запаморочення, атаксію та тремор.

Серед інших використовуваних ПЕП – леветирacetам, клоназепам та ацетазоламід (Koutroumanidis et al., 2005).

Проведення диференціальної діагностики

Первинним диференціальним діагнозом, який слід враховувати при розгляді ІГЕ, є фокальна епілепсія з порушенням свідомості, оскільки це може вплинути на лікування. Типові абсанси відрізняються від фокальних приступів із порушенням свідомості (які раніше називали складними парціальними нападами) за кількома ознаками. Типові абсанси рідко є тривалими або тяжкими, не асоційовані з ауурою, можуть бути спровоковані гіпервентиляцією (у більшості випадків), до автоматизмів зрідка залучені тулуб або ноги. Важливо встановити, чи асоційовані генералізовані тоніко-клонічні приступи з ауурою перед їх розвитком, що також може свідчити про фокальний початок. Необхідно визначити ймовірність вогнищового початку, адже він може вказувати на патологію, що лежить в основі, наприклад, мезіальну темпоральну атрофію або порушення міграції нейронів.

Слід враховувати можливу наявність синкопе, оскільки його можна сплутати з генералізованими тоніко-клонічними нападами через посмикування кінцівок та нетримання сечі, що зрідка трапляються на тлі синкопе. Для останнього характерний продромальний період: мають місце порушення зору або слуху, нудота, потовиділення та блідість шкіри. Переважно ці ознаки спостерігаються у положенні стоячи, тоді як приступи можуть траплятися за будь-якої пози. Епізоди коротші, швидше минають, не пов'язані з відстроченням постіктального періоду, що є характерним для генералізованих тоніко-клонічних нападів.

Також можливе виникнення таких хвороб серця, як перехідна атріовентрикулярна блокада, синдром Бругада та подовження інтервалу QT, що призводить до розвитку епізодів шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків. Напади можуть виникати під час фізичних вправ, їм можуть передувати серцебиття, біль за грудиною та симптоми пресинкопе. Проведення ЕКГ необхідне у всіх випадках, коли хворий звернувся зі скаргами на випадки втрати свідомості.

При обстеженні пацієнтів із підозрою на епілептичні приступи клініцисти мають враховувати можливість розвитку неепілептичних нападів. Найчастіше вони зустрічаються у жінок віком від 15 до 35 років. Часто моторний компонент нападу пов'язаний з асинхронними рухами руками, нахилом голови вбік і різким підняттям таза. Очі пацієнта зазвичай лишаються закритими, тоді як за генералізованих тоніко-клонічних нападів вони відкриті. Також може бути наявним опір відкриванню очей. Приступи бувають тривалими, слабшими чи сильнішими та різко припиняються, на відміну від генералізованих тоніко-клонічних нападів, які повільно стихають.

Прогноз

Прогноз за ДАЕ є дуже сприятливим: більшість дітей (від 80 до 90%) досягають ремісії до 12 років. Типові абсанси у більшості випадків піддаються лікуванню одним або двома ПЕП. Прогноз стає менш сприятливим залежно від того, як він визначений (зокрема, важливий вік дебюту), та чи розвиваються інші типи нападів. Однак існують суперечки щодо того, чи належать ці випадки до інших ІГЕ, таких як ЮАЕ або ЮМЕ (Koutroumanidis et al., 2005). Як і при ДЕА, у значної частки пацієнтів з ЮАЕ приступи (понад 80%) зникають при застосуванні відповідної терапії. Проте епілепсія зазвичай триває впродовж життя, і на суттєву ремісію за відсутності лікування не слід очікувати. ЮМЕ також вважають пожиттєвою епілепсією з тенденцією до рецидивів після відміни ліків. Однак її можна контролювати за допомогою належної терапії. Дані низки досліджень дозволяють припустити, що прояви додаткових абсансів на початку захворювання є предикторами несприятливих наслідків (Senf et al., 2013; Baykan et al., 2013).

Ускладнення

Епілептичний статус визначається як напад, що триває більш ніж п'ять хвилин, або ≥2 приступи, що виникають упродовж короткого часу (5 хв) без повного відновлення

нормального стану між ними. Епілептичний статус може траплятися при всіх формах епілепсії та буває судомним або безсудомним. Судомний епілептичний статус при ІГЕ є рідкісним, такі пацієнти швидко відповідають на лікування бензодіазепінами внутрішньовенно. Безсудомний епілептичний статус поширеніший за ІГЕ і зазвичай супроводжується частими епізодами абсансів із чітко вираженим початком та кінцем, причому нерідко асоційований із міоклонусом. Часто він закінчується генералізованим тоніко-клонічним нападом. Такі хворі також демонструють швидку відповідь на лікування бензодіазепінами внутрішньовенно (Shorvon, Walker, 2005).

Синдром раптової смерті при епілепсії (SUDEP) – це летальний випадок, який може не бути пов'язаний із якимось конкретним захворюванням, травмою чи епілептичним статусом. Основна причина його виникнення залишається невідомою, але деякі дослідники припускають, що ризик SUDEP є нижчим при ідіопатичній/криптогенній епілепсії порівняно із симптоматичною. Крім того, було показано, що ризик розвитку SUDEP у жінок є нижчим (Duble, Thomas, 2017).

Важливість інформування пацієнтів

Діагноз епілепсії означає, що пацієнтові потрібно внести корективи у своє життя. Існують запобіжні заходи, про які слід поінформувати кожного. Хворі повинні пам'ятати, що душ є безпечнішим за ванну (у разі нападу), уникати місць на висоті без огорожень і неконтрольованих водоймищ. Окрім того, гігієна сну є життєво важливою, оскільки неякісний нічний сон збільшує імовірність приступів, а споживання алкоголю має бути мінімальним. Родичам пацієнта необхідно озвучити інструкції щодо надання першої медичної допомоги особам, що страждають на генералізовані напади, та коли слід викликати швидку. Також існують обмеження щодо кермування, які залежать від країни чи регіону, і хворі повинні їх дотримуватися.

Застосування міжпрофільного підходу до лікування

ІГЕ потребує залучення широкого кола фахівців у галузі охорони здоров'я для надання оптимальної медичної допомоги пацієнтам. Першими контактними особами для переважної більшості хворих є медичні працівники відділення невідкладної допомоги, до якого вони спершу звертаються

після генералізованих нападів, або ж лікарі загальної практики за наявності у пацієнтів абсансних чи міоклонічних приступів. Тож навички міжпрофесійної комунікації мають першорядне значення.

Для того щоб невролог поставив правильний діагноз, критично важливим є анамнез. Отже, будь-які направлення від інших лікарів повинні містити точні відомості про те, що пацієнт чи інші особи, які були свідками приступів, розповідали їм, включно з інформацією про початок, продромальний період або наявність/відсутність аури, чітким описом події, її тривалості та постіктального періоду. Потрібно заохочувати родину знімати напади на відео, щоб показати неврологу, оскільки це буде інформативнішим, ніж будь-який опис словами.

Роль технічних спеціалістів та лікарів-нейрофізіологів, що виконують та інтерпретують ЕЕГ, також є важливою. Медсестри є своєрідним ланцюгом, що зв'язує хворих та клініцистів та сприяє кращому догляду за пацієнтами. Вони також можуть оцінювати дотримання режиму терапії та спостерігати за потенційними побічними реакціями. Фармацевти можуть надавати поради стосовно взаємодії ліків, що чинить потенційний вплив на лікування, та вимог до моніторингу рівня препаратів за особливих обставин. Медсестри та фармацевти повинні повідомляти лікарю про будь-які проблеми, з якими вони стикаються щодо комплаєнсу хворих, терапії або несприятливих ефектів лікарських засобів. Лише завдяки такому типу відкритої комунікації у міжпрофільній команді пацієнти можуть отримати оптимальну терапію та належний контроль нападів.

Висновки

Остання класифікація ІЛАЕ, що була створена на основі вичерпних наукових даних, які пройшли ретельну експертну оцінку, отримала позитивні відгуки фахівців у галузі епілептології на міжнародному рівні (Fisher et al., 2014; Scheffer et al., 2017). Автори огляду M. McWilliam та Y. Al Khalili зазначили, що класифікація ІЛАЕ має допомогти у наданні належної медичної допомоги хворим на епілепсію, зокрема ІГЕ, та сприятиме проведенню якісних досліджень у майбутньому.

Підготувала **Олена Коробка**



Анкета читателя

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123**

Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Неврология. Психиатрия.
Психотерапия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Неврология, психиатрия, психотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Неврология, психиатрия, психотерапия»?

На какую тему?

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



СПІНРАЗА

(Нусінерсен)

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

Зебренятко Зеник грається з друзями



Створено для всіх, кого стосується спінальна м'язова атрофія (СМА)

Ілюстрації Чарльза Сантозо



Коротка інструкція для медичного застосування препарату СПІНРАЗА (SPINRAZA)

Склад: діюча речовина: nusinersen; 1 мл містить 2,4 мг нусінерсену; 1 флакон по 5 мл містить 12 мг нусінерсену; **допоміжні речовини:** натрію дигідрофосфат дигідрат; динатрію фосфат; натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрія гідроксид; хлороводнева кислота; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Препарат Спінраза призначений для інтратекального введення за допомогою люмбальної пункції.

Рекомендована доза становить 12 мг (5 мл) на одне введення.

Терапію препаратом Спінраза слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу з 4 доз насичення у 0, 14, 28 та 63 день. Після цього один раз кожні 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу.

Призначений лише для одноразового застосування.

Інструкція щодо приготування лікарського засобу перед введенням

Флакон з препаратом Спінраза слід перевірити на наявність частинок перед введенням. Флакон не слід використовувати, якщо спостерігаються частинки та/або рідина у флаконі не прозора і безбарвна.

Приготування розчину препарату Спінраза для інтратекального введення повинно здійснюватися в асептичних умовах.

Перед введенням флакон слід дістати з холодильника і дати нагрітись до кімнатної температури (25°C), не вдаючись до зовнішніх джерел тепла.

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

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

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

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

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

Діти. Препарат застосовують для лікування дітей.

Побічні реакції.

Побічні реакції, пов'язані з люмбальною пункцією.

Дуже часто: головний біль, блювання, біль в спині.

У післяреєстраційному періоді з невідомою частотою спостерігалися серйозні інфекції, такі як менінгіт, випадки гідроцефалії та асептичного менінгіту.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/17852/01/01, затверджено МОЗ України 11.01.2020 року наказом № 41

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 11.01.2020 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:

04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

CP-148638

С.А. Якимович, к. мед. н., завідувачка консультативної поліклініки КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1»

Актуальні питання імунопрофілактики пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією

Спінальна м'язова атрофія (СМА) – це прогресуюче тяжке захворювання, зумовлене мутацією гена виживання мотонейронів (SMN), при якому відбувається ураження клітин передніх рогів спинного мозку й рухових ядер черепно-мозкових нервів, а також порушення функції багатьох органів і систем. СМА має автосомно-рецесивний тип успадкування та розвивається внаслідок зниження рівня білка SMN через мутації: делеції або точкові мутації в гені виживання мотонейронів SMN1. Важливою особливістю СМА є великий спектр тяжкості клінічних проявів – від малосимптомних форм у дорослих пацієнтів до захворювань новонароджених із неминучим, донедавна летальним, прогнозом.

Для патогенетичного лікування пацієнтів зі СМА на сьогодні в Україні зареєстровано два лікарські засоби. Препарат **Спінраза** (діюча речовина – нусінерсен) розроблений спеціально для підвищення продукції функціонально повноцінного білка SMN, що чинить спрямовану дію на матричну РНК гена SMN2. Таким чином нусінерсен сприяє збільшенню вмісту повноцінного білка SMN [4]. Другий препарат – **Еврісді** (діюча речовина – ридисиплам) – це модифікатор сплайсингу РНК гена SMN2 [1].

Традиційно в Україні, як і в багатьох країнах світу, СМА вважають неврологічною хворобою, але насправді такі пацієнти здебільшого потребують мультидисциплінарної допомоги, де роль педіатра є дуже значущою [3]. У роботі педіатра важливим є питання імунопрофілактики, оскільки вакцинація – один із найефективніших та безпечних методів боротьби з вакцинкованими інфекційними захворюваннями.

Робити чи не робити своєму малюкові щеплення? Це запитання постає перед кожною молодою мамою, а у разі наявності в нього генетичної патології є особливо гострим. Чи не призведе щеплення до погіршення рухових функцій дитини? Чи не спричинять вакцини швидше прогресування хвороби? Ці та інші запитання зазвичай озвучують педіатру під час складання календаря щеплень батьки дітей хворих на СМА. Розглянемо ті, які найчастіше ставлять батьки при плануванні щеплення дитини зі СМА у КМДКЛ № 1.

Що являє собою календар щеплень, і які вакцини в ньому є обов'язковими?

Календар щеплень містить інформацію про захворювання, проти яких людина повинна отримати щеплення відповідно до віку. У кожній країні існує свій календар щеплень, який розробляється відповідно до епідеміологічної ситуації та економічних можливостей. На сьогодні Національним календарем профілактичних щеплень передбачене обов'язкове вакцинування проти 10 захворювань: 5 бактеріальних (туберкульозу, дифтерії, кашлюка, правця, гемофільної інфекції) та 5 вірусних (поліомієліту, кору, гепатиту В, краснухи, епідемічного паротиту).

Чинний Національний календар профілактичних щеплень, затверджений МОЗ України 2018 р., має певні відмінності при порівнянні з аналогічними документами Великої Британії, Німеччини, Чехії, Польщі, РФ та США (рис. 1, 2). В усіх перелічених країнах обов'язково роблять щеплення від DTP-IPV-NiB (як-то дифтерія, правець, коклюш, поліомієліт, гемофільна інфекція) протягом перших шести місяців життя та КПК

(кору, паротиту, краснухи) – після того, як дитині виповниться рік та, відповідно, коли настає час ревакцинації. Те саме стосується гепатиту В, від якого вводять препарат протягом року після народження дитини. Найбільш розширеним є календар профілактичних щеплень США, який передбачає проведення вакцинації проти 17 інфекційних захворювань (зокрема ротавірусної, пневмококової, менінгококової інфекцій, гепатиту А, грипу, вітряної віспи та вірусу папіломи людини).

Чи варто робити дитині зі СМА всі передбачені календарем щеплення, та чи можливо зробити це безкоштовно?

Згідно з нормативними документами, що регламентують порядок проведення щеплень в Україні, діти зі СМА підлягають щепленням за загальним Календарем профілактичних щеплень [2]. Такий підхід відповідає міжнародним рекомендаціям щодо якісного медичного супроводу пацієнтів зі СМА. За державні кошти МОЗ України закуповує вакцини згідно з Календарем і таким чином гарантує українцям можливість отримати безоплатні щеплення проти цих хвороб.

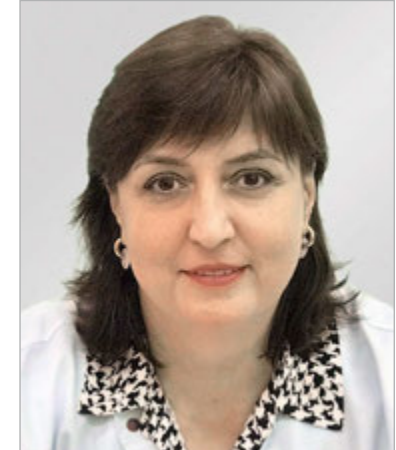
Для того щоб безкоштовно вакцинуватися за Національним календарем щеплень, дитина чи дорослий повинні підписати декларацію з сімейним лікарем, терапевтом або педіатром. Окрім щеплень, передбачених Календарем, пацієнтам зі СМА додатково рекомендовано вакцинування проти пневмококу та щорічні щеплення проти грипу. Однак на сьогодні, на жаль, ці щеплення можуть бути проведені виключно власним коштом.

Чи може так статися, що щеплення спричинить розвиток захворювання у дитини?

Вакцинація передбачає формування специфічного імунітету до інфекційного збудника/токсину у відповідь на проведення щеплення. Механізм формування імунного захисту у відповідь на введення вакцини подібний до такого при потрапленні в організм інфекційного збудника. Проте, на відміну від останнього, компоненти вакцин позбавлені вірулентності, а отже, не зумовлюють розвитку інфекційного захворювання та його ускладнень.

Які вакцини використовують, та чи всі вони підходять для щеплення дитини зі СМА?

Відповідно до визначення Центрів з контролю та профілактики захворювань (CDC), вакцини – це препарати,



С.А. Якимович

які стимулюють імунну систему людини до формування імунітету проти специфічних інфекційних захворювань. Для проведення щеплень використовують моновалентні (призначені для формування захисту від однієї інфекції, наприклад гепатиту В) та комбіновані (призначені для формування захисту від ≥ 2 інфекцій, наприклад КПК) вакцини. Для планової вакцинації пацієнтів зі СМА можуть бути застосовані будь-які вакцини, зареєстровані на території України. Всі доступні у нашій країні вакцини є прекваліфікованими ВООЗ та відповідають усім вимогам якості та безпеки.

На сьогодні виділяють такі види вакцин:

1. Живі вакцини: містять живі атенуйовані (ослаблені, позбавлені вірулентності) штами бактерій, вірусів чи рикетсій, наприклад вакцина для профілактики туберкульозу (БЦЖ), вакцина проти кору, епідемічного паротиту та краснухи (КПК), оральна поліомієлітна вакцина (ОПВ), вакцина проти вітряної віспи.

2. Інактивовані (неживі) вакцини: містять інактивовані шляхом фізичного (температура, ультрафіолетове випромінювання тощо) або хімічного (формальдегід, спирт) впливів на мікроорганізми або їх окремі антигени. Зокрема, вакцини, які містять цільні мікроорганізми, називають корпускулярними, а ті, що містять розщеплені мікроорганізми, – спліт-вакцинами.

3. Анатоксини: містять інактивовані екзотоксини інфекційних збудників, які у процесі виготовлення позбавляються своїх токсичних властивостей, але зберігають імуногенність. Застосування анатоксинів сприяє створенню антитоксичного імунітету – тобто захисту проти токсину, але не інфекційного збудника. Оскільки анатоксини мають відносно низьку імуногенність, для їх виготовлення використовують ад'юванти – речовини, які підвищують імуногенність анатоксинів (наприклад, солі алюмінію). Прикладом анатоксинів є дифтерійний, правцевий та кашлюковий анатоксини.

4. Хімічні вакцини: містять антигени мікроорганізмів, отримані від них хімічним шляхом. Прикладом є вакцина для профілактики Ніб-інфекції (*Haemophilus influenzae type b*), полісахаридна вакцина для профілактики менінгококової інфекції.

5. Рекombінантні вакцини: містять антигени мікроорганізмів, отримані методами генної інженерії. Виготовлення рекombінантних вакцин передбачає внесення гена інфекційного агента у геном іншого організму (наприклад хлібопекарські дріжджі) з наступним синтезом необхідного антигена. Прикладом рекombінантної вакцини є вакцина проти гепатиту В, ротавірусної, папіломавірусної інфекцій.

Навіщо щепити дитину від пневмококу? Де вона може ним заразитися?

Пневмокок у здорових людей довгий час може існувати на слизових оболонках носоглотки, не викликаючи жодних симптомів. Але під час вірусної інфекції, при переохолодженні, стресі або на тлі хронічних захворювань пневмокок активізується, поширюючись по верхніх дихальних шляхах, та спричиняє бронхіт, отит, гайморит або пневмонію. Наслідком пневмококової інфекції можуть стати менінгіт, остеомієліт, плеврит, міокардит, артрит. Найчастіше пневмокок стає причиною пневмонії в осіб, які хворіють на грип та ГРВІ. Найнебезпечнішою є пневмококова інфекція для малюків до п'яти років і літніх людей. У всьому світі пневмококова інфекція – одна з основних причин смерті серед дітей до п'яти років. Згідно з оцінками ВООЗ, у світі щороку реєструють 1,6 млн летальних випадків унаслідок пневмококових захворювань, близько 50% із них – серед дітей до п'яти років.

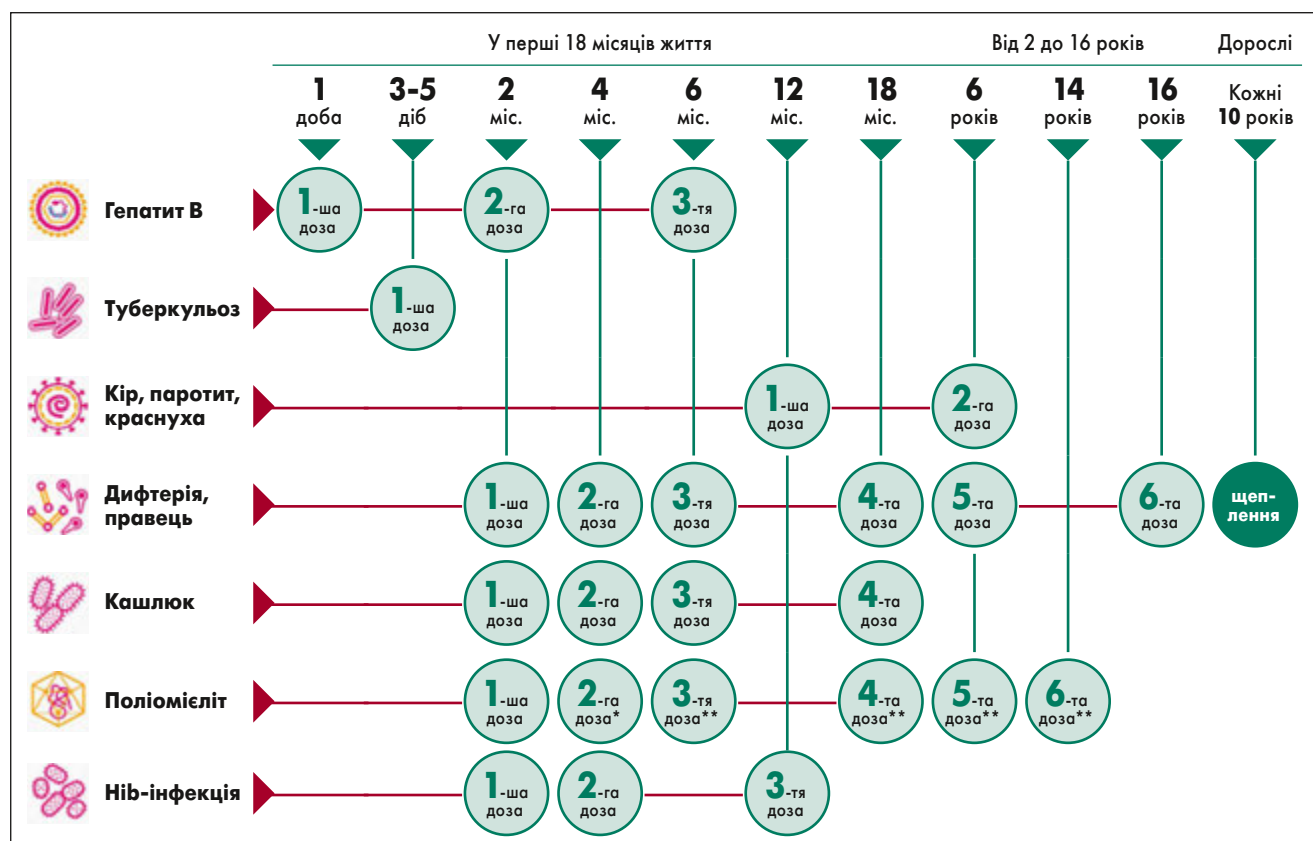


Рис. 1. Національний календар профілактичних щеплень

Примітки: * Інактивована поліомієлітна вакцина, ** оральна поліомієлітна вакцина. Імунізація проти низки захворювань має проводитися комбінованими вакцинами, що зменшує кількість уколів та візитів до поліклініки.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Які саме вакцини використовують для щеплення дітей в Україні?

В Україні офіційно зареєстровані дві вакцини: Превенар 13 (виробник Wyeth Pharmaceuticals для Pfizer H.C.P. Corporation, США) та Синфлорикс (виробник GlaxoSmithKline, Бельгія). Обидві вакцини є кон'югованими, тобто до полісахаридів, отриманих зі збудників інфекцій, які демонструють нижчу імуногенність та короткий термін захисту в дітей до двох років, додано білковий носій. Завдяки даній комбінації посилюються властивості полісахаридів. Така вакцина не спричиняє сильної імунологічної реакції та є ефективною при застосуванні у дітей із перших місяців життя.

Головною відмінністю між вакцинами Превенар 13 та Синфлорикс є кількість серотипів пневмококу, компоненти яких бути включені до складу цих вакцин: для препарату Превенар 13 – від 13 серотипів (1; 3; 4; 5; 6A; 6B; 7F; 9V; 14; 18C; 19A; 19F; 23F), для препарату Синфлорикс – від 10 серотипів (1; 4; 5; 6B; 7F; 9V; 14; 18C; 19F). Ефективність обох вакцин у превенції від захворювань, зумовлених пневмококом, є порівнянною. Крім того, у межах досліджень було встановлено, що за рахунок особливостей свого складу вакцина Синфлорикс також забезпечує захист щодо середніх отитів, зумовлених безкапсульною (нетипованою) гемофільною паличкою, що є одним із трьох основних бактеріальних збудників середнього отиту.

На додаток, відмінністю є максимальний вік, до якого дозволено проводити вакцинацію дітям: для препаратів Синфлорикс – до п'яти років життя, Превенар 13 – дітям старше 5 років та дорослим.

Чи варто щепити дитину проти грипу щорічно? Які вакцини доступні в Україні?

Щеплення являє собою найкращий інструмент профілактики грипу. Згідно з даними ВООЗ, вакцинуватися варто кожного року, адже вірус постійно змінюється, й минулорічна ін'єкція може не спрацювати. Крім того, імунітет від вакцинації з часом стає слабшим. Краще за все робити щеплення, поки сезон грипу не стартував. Тобто починати можна вже у жовтні.

Цьогоріч були доступні чотири вакцини від грипу:

- Ваксигрип Тетра (4-валентна);
- Інфлювак (3-валентна);
- GC Flu (4-валентна);
- GC Flu (3-валентна).

✓ Так ✗ Ні ⬢ Необов'язково ⬢ Рекомендовано	Україна	Велика Британія	Німеччина	Чехія	Польща	РФ	США
Туберкульоз (БЦЖ)	✓	✗	✗	✓ діти з групи ризику	✓	✓	✗
Гепатит В (після народження)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Гепатит А	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓
Ротавірус	✗	✓	✓	⬢	⬢	✗	✓
DTP-IPV-HiB (дифтерія, правець, коклюш, поліомієліт, гемофільна інфекція)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
КПК (кір, паротит, краснуха)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Вітряна віспа	✗	✓ діти з групи ризику	✓	✓	✓	✓	✓
КПК (ревакцинація)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗
Менінгокок	✗	✓	✓	✓	⬢	✗	✓
Пневмокок одночасно із DTP-IPV-HiB	✗					✓	✗
Вірус папіломи людини (дівчата)	✗	✓	✓	⬢	✗	✗	✓
Грип	✗	✓	✓	✓	⬢	✗	✓
Оперізувальний лишай	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗

Рис. 2. Обов'язкові щеплення у деяких країнах світу

Адаптовано за даними відкритих джерел інформації станом на 21.12.2020

Валентність вакцини – це кількість хвороб або штамів патології, від якої захищатиме препарат. Усі ці вакцини відповідно до технології виробництва є спліт-вакцинами, що містять внутрішні та поверхневі антигени вірусу. Вони низькореактогенні, можуть використовуватися з 6-місячного віку та забезпечують якісний захист проти сезонних штамів грипу.

Література

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Еврісді (Evrysdi™) / Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.10.2020 № 2418; реєстраційне посвідчення № UA/18405/01/01.
2. Наказ МОЗ України від 18.05.2018 № 947 «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні».

3. Шатіло А.В., Матюшенко В.М. Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України; Харківський благодійний фонд «Діти зі спінальною м'язовою атрофією». Спінальна м'язова атрофія: реальні та перспективи в Україні. – Український медичний часопис. – 1/II 2020. – 1 (1). – С. 135.
4. Biogen. Q32019 Financial Results and Business Update. Available at: <https://investors.biogen.com/static-files/40565136-b61f-4473-9e58-9be769b-bac6c>. Accessed: October 2019.
5. Lilien Ch. Transitioning from pediatric to adult care. The Satellite Symposium Spinal muscular atrophy: how treatment expectations are evolving across the disease spectrum. Proc. The 6th Congress of the European Academy of Neurology – Virtual, 2020.
6. Finkel R.S., Bishop K.M., Nelson R.M. Spinal muscular atrophy type I // J Child Neurol. – 2017. – 32 (2). – P. 155-160.

CP-236024



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»:
загальноотерапевтичні
та всі тематичні номери



Ефект протиепілептичної терапії у вагітних з епілепсією щодо втрати плода та ваг його розвитку

З кінця XX ст. розуміння впливу протиепілептичних препаратів (ПЕП) на плід під час вагітності, зокрема щодо вроджених вад розвитку, поліпшилося. Були виявлені різні тератогенні ризики, спричинені ПЕП, особливо пов'язані з лікуванням вальпроатом. Однак доказів стосовно ризику для плода для багатьох ПЕП і досі бракує, що ускладнює лікарям вибір оптимальної терапії для вагітних. K.J. Meador et al. провели дослідження з метою вивчити тяжкі побічні ефекти на тлі протиепілептичного лікування у вагітних з епілепсією та здорових вагітних. Отримані результати опубліковані у виданні Neurology (2020; 94: e1502-e1511).

Дослідження результатів впливу ПЕП на організм матері та нейророзвиток плода MONEAD є продовженням дослідження NEAD, що включає нову когорту – контрольну групу здорових вагітних жінок. У попередній роботі були отримані дані щодо ранніх тяжких несприятливих ефектів на плід (ТНЕП), включно зі спонтанною втратою плода та великими вродженими вадами розвитку (ВВВР) (Meador et al., 2006). Основна мета MONEAD – визначити множинні наслідки для матері та дитини у вагітних з епілепсією, як-то частота епілептичних приступів, акушерські, неонатальні ускладнення та результати нейророзвитку дітей порівняно зі здоровими вагітними.

Матеріали й методи дослідження Дизайн та критерії оцінки

MONEAD – проспективне обсерваційне багатоцентрове дослідження результатів вагітності для жінок з епілепсією та їхніх дітей, фінансоване Національним інститутом охорони здоров'я США (NIH). Розмір вибірки дозволив оцінити такі клінічні наслідки, як епілептичні приступи, акушерські ускладнення, депресія та вплив

на нейророзвиток дитини. Відбір учасників був проведений із грудня 2012 по січень 2016 рр. у 20 американських медичних центрах, які спеціалізуються на лікуванні жінок дітородного віку з епілепсією, а також за направленням акушерів та інших лікарів.

Критерії включення вагітних з епілепсією у дослідження передбачали вік 14-45 років та гестаційний вік ≤ 20 тижнів. Критеріями виключення були очікуваний коефіцієнт розумового розвитку (IQ) < 70 або наявність в анамнезі психогенних неепілептичних приступів, прогресувального церебрального захворювання, інших тяжких патологій або зміни у протиепілептичному лікуванні під час вагітності до початку спостереження. На відміну від NEAD, яке включало лише вагітних з епілепсією, щодо яких застосовували найпоширеніші стратегії монотерапії, у MONEAD вивчали всі схеми лікування для отримання репрезентативної вибірки та всеосяжного визначення впливу лікування ПЕП.

На додаток, у MONEAD було включено дві контрольні групи: здорові вагітні та невагітні жінки з епілепсією.

Критерії зарахування до них були ско-реговані під час спостереження, щоб зберегти відносну схожість з основною групою вагітних, хворих на епілепсію. Крім того, до дослідження були залучені батьки та родичі за материнською лінією дітей, народжених від вагітних із епілепсією та здорових жінок. Дані отримували безпосередньо від учасників та з їхніх медичних карт.

У MONEAD первинним результатом було виникнення загальних ТНЕП, як-то спонтанна втрата плода та ВВВР, у вагітних з епілепсією порівняно зі здоровими вагітними. Вторинні наслідки – спонтанна втрата плода та ВВВР, проаналізовані окремо, а також оцінка потенційних провокувальних факторів.

Статистичний аналіз та оцінка результатів

Демографічні характеристики вагітних з епілепсією та здорових вагітних були узагальнені з визначенням відсоткового співвідношення для категоріальних змінних та середнім значенням і стандартним відхиленням (СВ) для безперервних змінних. ВВВР оцінювали тератолог та неонатолог через один рік після народження дитини. Аномалії, пов'язані з відомим генетичним синдромом, були виключені. Популяцію для аналізу спонтанної втрати плода і ТНЕП становили пари матір/дитина із завершеною вагітністю (тобто спонтанна втрата плода або живонародження під час дослідження), а ВВВР оцінювали у всіх живонароджених. Дані вагітних з епілепсією та здорових вагітних, які вибули з дослідження до пологів

або через планові аборти (10 і 3 відповідно), надалі були виключені з аналізів.

Кількість випадків втрати плода, ВВВР та ТНЕП були підсумовані з визначенням відсоткового співвідношення. Точний тест Фішера використовували для порівняння частоти кожного результату у вагітних з епілепсією та здорових вагітних, а відносний ризик (ВР) щодо ВВВР та ТНЕП між групами обчислювали за допомогою моделей логістичної регресії. Кількість випадків втрати плода, ВВВР і ТНЕП, стратифіковані за дослідницькими групами, та додаткові фактори ризику, як-то рівень застосування фолієвої кислоти у периконцептивному періоді, сімейний анамнез попередніх вад розвитку та викиднів, також були підсумовані з визначенням відсоткового співвідношення. На додаток, точний тест Фішера слугував для порівняння частоти результатів для кожного фактора ризику в усіх досліджуваних групах.

Для вивчення впливу протиепілептичного лікування на результати вагітних з епілепсією – частоту втрати плода, ВВВР і ТНЕП, стратифіковані за використанням ПЕП при включенні у дослідження та згруповані як моно-, політерапія і відсутність лікування, були підсумовані з визначенням відсоткового співвідношення. Аналогічні підрахунки були зроблені щодо окремих ПЕП або їх комбінацій. Для порівняння ефекту дози для різних ПЕП розраховували добову дозу, визначену у відсотках, шляхом ділення дози ПЕП, отриманої матір'ю на момент включення у дослідження, на визначену Всесвітньою організацією охорони здоров'я добову дозу або зазначену в інструкції для медичного застосування препарату (St Louis, 2009; BOO3, 2019).

Терапевтичний діапазон у відсотках для пацієнтів на політерапії розраховували шляхом підсумовування показників для кожного ПЕП окремо. Окремі моделі логістичної регресії використовували для обчислення ВР та значення p , щоб оцінити, чи впливали підвищені дози або рівень ПЕП у плазмі крові на кожен результат.

Результати дослідження

Загалом у 351 вагітної з епілепсією народилося 337 дітей унаслідок одноплідної вагітності та 28 близнюків (14 пар), у 105 здорових жінок – 101 малюк унаслідок одноплідної вагітності та 8 близнюків (4 пари). Середній гестаційний вік $\pm$ СВ для зачаття при включенні у дослідження становив $13,7 \pm 4,6$ і $15,4 \pm 3,9$ тижня для вагітних з епілепсією та здорових вагітних відповідно. Більшість вагітних з епілепсією мали фокальні приступи (62%) та отримували монотерапію (74%). Розподіл моно-, політерапії та відсутності лікування у цій популяції був зіставним для різних типів епілепсії.

Основними ПЕП, використовуваними у межах монотерапії, були ламотриджин (42,1%) та леветирacetам (37,5%).

Табл. 1. ТНЕП, втрата плода та ВВВР за групами ПЕП та стратегією терапії								
Група	Загальна к-ть вагітностей	ТНЕП		Втрата плода		ВВВР		
		n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	Загалом живонароджених	n	% (95% ДІ)
Загальна к-ть вагітних з епілепсією	355*	28	7,9 (5,3-11,2)	10	2,8 (1,4-5,1)	345	18	5,2 (3,1-8,1)
Монотерапія	266	19	7,1 (4,4-10,9)	5	1,9 (0,6-4,3)	261	14	5,4 (3,0-8,8)
LTG	113	8	7,1	3	2,7	110	5	4,5
LEV	99	7	7,1	2	2	97	5	5,2
KBZ	14	1	7,1	0	0	14	1	7,1
ZNS	13	1	7,7	0	0	13	1	7,7
TPM	6	1	16,7	0	0	6	1	16,7
Інша монотерапія	21	1	4,8	0	0	21	1	4,8
Політерапія	74	8	10,8 (4,8-20,2)	5	6,8 (2,2-15,1)	69	3	4,3 (0,9-12,2)
LTG + LEV	33	3	9,1	2	6,1	31	1	3,2
LEV + PHT	3	1	33,3	1	33,3	2	0	0
LTG + CLZ	2	1	50	0	0	2	1	50
LTG + ETX	2	1	50	1	50	1	0	0
Інша політерапія	34	2	5,9	1	2,9	33	1	3
Немає	15	1	6,7 (0,2-31,9)	0	0,0 (0,0-21,8)	15	1	6,7 (0,2-31,9)
Здорові вагітні	106	2	1,9 (0,2-6,6)	0	0,0 (0,0-3,4)	106	2	1,9 (0,2-6,6)

Примітки: CBZ – карбамазепін, CLZ – клоназепам, ETX – етосуксимід, LEV – леветирacetам, LTG – ламотриджин, PHT – фенітоїн, TPM – топірамат, ZNS – зонізамід. ТНЕП включають втрату плода або ВВВР. Інші стратегії монотерапії включають CLZ, ETX, габапентин, PHT та фенобарбітал. На тлі монотерапії габапентином мав місце 1 випадок ВВВР. На тлі інших стратегій політерапії 1 випадок втрати плода зафіксований при застосуванні LTG + LEV + ZNS та 1 випадок ВВВР – LEV + фенобарбітал. * Окрім 10 випадків спонтанної втрати плода у вагітних з епілепсією було 2 планових аборти і 8 випадків втрати плода при подальшому спостереженні або після вибування з дослідження.

Початок на попередній стор.

Ламотриджин та леветирацетам — найпоширеніша комбінація ПЕП як політерапії (42,9%). Інші ПЕП на початок дослідження MONEAD застосовували набагато рідше, до того ж їх призначення варіювало, особливо для режиму політерапії. Вагітні з епілепсією не були включені у дослідження, якщо ПЕП було змінено після настання вагітності та до початку спостереження. Таким чином, використання ПЕП відображало вплив на матір та плід протягом критичного періоду першого триместру.

У таблиці 1 наведені підсумкові дані щодо ТНЕП, втрати плода та ВВВР у досліджуваних групах, зокрема за впливом окремих стратегій терапії ПЕП на вагітних з епілепсією. ТНЕП траплялися частіше у вагітних з епілепсією (7,9%), ніж у здорових вагітних (1,9%), а ВВВР — у 5,2 та 1,9% відповідно без статистичної різниці щодо останнього показника. Викиднів у здорових жінок не спостерігалось, у вагітних з епілепсією — у 2,8% без статистичних відмінностей. На додаток до 10 випадків спонтанної втрати плода (жодного повідомлення про вади розвитку), у вагітних з епілепсією було два планових аборти: один викликаний тяжкою патологією матері, інший — через генетичні відхилення плода.

Із загальної кількості 10 викиднів дев'ять не були пов'язані з епілептичними нападами, а один оцінений як можливо пов'язаний. Гестаційний вік (тижні) на момент 10 випадків втрати плода у вагітних з епілепсією становив 6, 7, 8, 9, 9, 10, 14, 16, 17 та 41-й тиждень. Таким чином, дев'ять було класифіковано як спонтанні викидні, а один — як смерть плода. Не було зареєстровано жодної ВВВР у випадках спонтанної втрати плода або планових абортів.

У таблиці 2 перелічені окремі ВВВР при лікуванні конкретними ПЕП. Загалом ТНЕП та ВВВР не були пов'язані з концентрацією ПЕП у крові. Ретроспективний аналіз показав, що збільшення на кожну одиницю терапевтичного діапазону (%) рівня ПЕП у крові асоційоване зі зростанням ризику смерті плода на 6,00; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,23-29,23. Незважаючи на те що втрата плода корелювала з концентрацією ПЕП у крові, після корегування даних щодо типу протиепілептичного лікування (моно- чи політерапія) цей зв'язок вже не був значущим, і передбачалося, що підвищення ризику асоційоване з політерапією.

Загальні випадки ТНЕП, ВВВР та втрати плода не були пов'язані з дозуванням ПЕП. На частоту ТНЕП, втрати плода та ВВВР не впливало приймання фолієвої кислоти у периконцептивному періоді або доза препарату. Також на ці побічні явища не чинили суттєвого ефекту незапланована/небажана вагітність, попередня вагітність із ВВВР в анамнезі або сімейний анамнез матері з ВВВР. Однак сімейний анамнез ВВВР за материнською та батьківською лініями незначуще асоціювався зі збільшенням кількості випадків ТНЕП.

Ретроспективний аналіз потужності проводили для визначення мінімальної різниці щодо випадків втрати плода та ВВВР, які можна було виявити, з використанням розмірів досліджуваних вибірок. MONEAD із потужністю 80% дозволило виявити частоту втрати плода 6,7% та ВВВР 9,7% у вагітних з епілепсією.

Обговорення

Висновки, отримані у дослідженні MONEAD, містять нову інформацію про ризику ТНЕП у вагітних з епілепсією. Незважаючи на те що ризик сукупних ТНЕП був підвищений у даній популяції

пацієнток (7,9%) порівняно з вагітними без цієї хвороби (1,9%), переважна більшість дітей у жінок з епілепсією народилися здоровими. На ТНЕП не впливали використання фолієвої кислоти у периконцептивному періоді, незапланована/небажана, попередня вагітність, тип ПЕП або його рівень у крові. ТНЕП становили 9% у дослідженні NEAD та 7,9% — у MONEAD (Meador et al., 2006). Однак у NEAD вивчали лише протиепілептичну монотерапію, зокрема вальпроат, який демонструє високий ризик та дозозалежні побічні явища щодо кількох клінічних наслідків.

Кількість випадків втрати плода становила 2,8% у вагітних з епілепсією, а серед здорових вагітних — не зареєстровано жодного, але ця різниця не була статистично значущою. Частота викиднів у MONEAD виявилася низькою, але в середньому вагітні з епілепсією були включені у дослідження раніше, ніж здорові вагітні, що могло вплинути на результати, особливо зважаючи на те, що частота викиднів є високою на початку вагітності (Tomson et al., 2015).

На частоту втрати плода не впливали використання фолієвої кислоти у периконцептивному періоді, незапланована/небажана, попередня вагітність чи тип ПЕП. Ризик втрати плода виявився пов'язаним із рівнем ПЕП у крові, але ефект не був значущим з урахуванням стратегії лікування (моно- або політерапія), та, найімовірніше, корелював із політерапією. Можливо, ця різниця була зумовлена низкою застосовуваних ПЕП, захворюваннями чи генетичними факторами у вагітних з епілепсією, які отримували політерапію. Для підтвердження/спростування цього припущення та визначення основних причин необхідні додаткові дослідження.

Систематичний огляд продемонстрував, що жінки з епілепсією мають підвищений ризик спонтанного викидня, але не смерті плода (Viale et al., 2015). Однак у багатоцентровому проспективному спостережному дослідженні, яке включало пацієнток з епілепсією та здорових жінок, які мали бажання завагітніти, не було виявлено зростання частоти спонтанних викиднів в обох групах (Pennell et al., 2018). У дослідженні Міжнародного реєстру протиепілептичних препаратів та вагітності (EURAP) частота внутрішньоутробної смерті була однаковою для різних стратегій монотерапії (8,2%), але була вищою при політерапії (12,1%). Також ризик зростав за наявності ВВВР принаймні в одного з батьків (Gregory et al., 2019). Підвищена ймовірність втрати плода, пов'язана з політерапією, згідно з даними EURAP, подібна до показників MONEAD, а у разі наявності сімейних ВВВР в EURAP — зіставна із частотою ТНЕП у MONEAD.

Поширеність ВВВР не відрізнялася значущо у вагітних з епілепсією (5,2%) та здорових жінок (1,9%), але розмір вибірки, ймовірно, обмежував статистичну потужність. Частота вад розвитку в 15 вагітних з епілепсією, які не приймали ПЕП, була подібною до такої у пацієнток, що отримували ПЕП. Однак розмір вибірки був дуже малий, а в масштабніших дослідженнях незмінно повідомлялося про нижчий ризик для вагітних з епілепсією, які не приймали ПЕП (Weston et al., 2016). Серед вагітних з епілепсією на протиепілептичній терапії ймовірність ВВВР не була статистично значущо пов'язана з використанням фолієвої кислоти у периконцептивному періоді, незапланованою/

небажаною попередньою вагітністю, типом ПЕП чи його рівнем у крові.

У дослідженні MONEAD частота ВВВР була на 5,2% нижча, ніж загалом у NEAD (6,6%), але вища за показник у NEAD без урахування даних щодо вальпроату (3,8%). Подібним чином, поширеність ВВВР у MONEAD виявилася меншою, ніж у клінічних звітах про вальпроат, але більшою, ніж у таких щодо ламотриджину та леветирацетаму (Meador, Loring, 2016; Hernandez-Diaz et al., 2012; Tomson et al., 2018). Окрім того, зафіксовано дозозалежні ефекти декількох ПЕП щодо ВВВР (Tomson et al., 2011); у дослідженні MONEAD впливу рівня ПЕП у крові не виявлено, ймовірно, через невеликий розмір вибірки.

Відповідно до рекомендацій Американської академії неврології (AAN) та Американського товариства епілепсії (AES) 2009 р., доказів стосовно того, що фолієва кислота ефективно впливає на зменшення кількості ВВВР плода у вагітних з епілепсією, бракує. Однак на підставі даних двох досліджень III класу зазначено, що ризик ВВВР, можливо, знижується при додаванні фолієвої кислоти до лікування (Harden et al., 2009). Повідомлялося про зменшення випадків спонтанних абортів під час вагітності на тлі такої терапії (Pittschieler et al., 2008).

У дослідженні MONEAD не було виявлено впливу фолієвої кислоти у периконцептивному періоді на загальні ТНЕП, втрату плода або ВВВР, однак частота використання препарату у вагітних з епілепсією була високою (86%). Подібним чином, у дослідженні NEAD не спостерігалось впливу приймання фолієвої кислоти у периконцептивному періоді на втрату плода або ВВВР, а в інших дослідженнях — на ВВВР плода (Meador et al., 2006). Навпаки, було виявлено, що препарат поліпшував результати щодо нейrorozвитку плода у жінок, які приймали ПЕП (Thomas et al., 2017; Husebye et al., 2018; Bjork et al., 2018). Комбінований сімейний материнський та батьківський анамнез ВВВР незначно асоціювався зі збільшенням кількості ТНЕП.

Враховуючи суттєву зміну кліренсу, що відбувається під час вагітності при застосуванні деяких ПЕП, та невизначену зміну даного показника на тлі інших ПЕП, дози зазвичай корегують. Отже, визначення впливу лише дози ПЕП може спотворювати дані щодо фактичної дії препарату на плід, тому в аналізі було включено врахування рівнів ПЕП у крові. Основним обмеженням цього дослідження є невеликий розмір вибірки для оцінки ТНЕП.

Висновки

Дослідження K.J. Meador et al. (2020) є першою роботою, в якій оцінювали вплив як рівня ПЕП у крові, так і фолієвої кислоти у периконцептивному періоді для аналізу ефектів впливу протиепілептичного лікування на результати вагітності. Сильні сторони MONEAD включають проспективний дизайн із детальним збором обсерваційних даних, включно з оцінкою багатьох змішаних факторів. Кількість даних про наслідки вагітності у жінок з епілепсією продовжує зростати. Завдяки отриманим висновкам дослідники MONEAD також зробили вагомий внесок в наукову скарбницю доказових даних щодо впливу протиепілептичної терапії у вагітних.

Підготувала **Олена Коробка**

Табл. 2. ПЕП та пов'язані з ними специфічні ВВВР	
ПЕП	ВВВР
Монотерапія	
Карбамазепін	Гідронефроз
Габапентин	Параезофагеальна грижа тонкої кишки та пахова грижа
Ламотриджин	Коарктація аорти
Ламотриджин	Крипторхізм
Ламотриджин	Гідронефроз
Ламотриджин	Синдром «ранкового с'ява»
Ламотриджин	Лійкоподібна деформація грудної клітки
Леветирацетам	Дефект міжпередсердної перегородки
Леветирацетам	Синдром прихованого пеніса
Леветирацетам	Крипторхізм
Леветирацетам	Гіпопластичний аортальний клапан
Леветирацетам	Дефект шлуночкової перегородки
Топірамат	Дефект шлуночкової перегородки
Зонізамід	Пахова грижа та деформація вухної раковини
Політерапія	
Ламотриджин + клоназепам	Кардіоміопатія
Ламотриджин + леветирацетам	Мікроцефалія, мієломенінгоцеле та деформація Кіарі II типу
Леветирацетам + фенobarбітал	Двобічна пахова грижа
Терапія ПЕП відсутня	
Дитина вагітної жінки з епілепсією	Неопущене яєчко
Дитина здорової вагітної	Гідронефроз та гідроуретер
Дитина здорової вагітної	Двостулковий аортальний клапан

Принципи лікування депресії та новітні можливості сучасних антидепресантів

Цьогоріч у березні відбулася науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Сучасна парадигма раціональної терапії неврологічних захворювань». Захід був присвячений обговоренню сучасних аспектів діагностики, лікування та реабілітації при найпоширеніших психічних розладах та неврологічних захворюваннях, а також впливу пандемії COVID-19 на психічне здоров'я населення. Із доповіддю на тему «Ефективність антидепресивної терапії: проблеми та рішення» виступила д. мед. н., професорка, заступниця директора з наукової роботи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» Наталія Олександрівна Марута.

Депресія як найпоширеніше психічне захворювання у світі

Депресія зустрічається у клінічній практиці не лише психіатрів, але й лікарів загальної практики, неврологів, кардіологів тощо. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожна шоста людина хоча б раз у житті переживала депресивний епізод, а близько 350 млн осіб у світі страждають на депресію. Захворювання чинить суттєвий негативний вплив на якісь життя пацієнта, зменшує працездатність та може бути причиною самогубства, тож своєчасна діагностика й ефективне лікування мають принципово важливе значення.

Окрім того, депресія пов'язана з високим рівнем інвалідації та суттєвим зниженням соціального функціонування. Показник DALY (від англ. Disability Adjusted Life Years — роки життя з поправкою на непрацездатність при депресії), що відображає загальний тягар захворювання, виражений у кількості років, втрачених через поганий стан здоров'я, інвалідність або передчасну смерть, при депресії становить 40,5%.

Дослідження експертів Світового банку показали, що в Україні найпоширенішими психічними захворюваннями є депресія, тривожні розлади та розлади, пов'язані з вживанням алкоголю й інших психоактивних речовин. При цьому депресія — лідер з-поміж психічних патологій серед українців.

Пандемія чинить суттєвий негативний вплив на психічне здоров'я населення, зокрема осіб, які перехворіли на COVID-19. Згідно з результатами дослідження S. Kisely et al. (2020), через один рік після виписки зі стаціонара сукупна поширеність клінічно значущих депресивних, тривожних та посттравматичних стресових розладів (ПТСР) становить 29%. Серед осіб, які одужали від COVID-19, розлади психіки та поведінки зустрічаються з такою частотою:

- пригнічений настрій — 10,5%;
- безсоння — 12,1%;
- тривожність — 12,3%;
- дратівливість — 12,8%;
- порушення пам'яті — 18,9%;
- втома — 19,3%;
- травматичні спогади — 30,4%;
- розлади сну — майже 100%.

Виділяють такі чинники формування депресії, як виховання та вплив середовища, генетична схильність, життєвий досвід, органічна церебральна патологія, а також особистісні чинники як акумулювальний провідний фактор.

Нині наукова спільнота приділяє велику увагу вивченню обтяженої спадковості як одного з факторів ризику розвитку депресії. Професорка підкреслила, що висока поширеність депресії серед найближчих родичів корелює з її тяжкістю, високою частотою рецидивів та раннім дебютом захворювання.

Патогенез розвитку та топічний діагноз депресії

У патогенезі депресії основну роль відіграють порушення нейротрансмітерного функціонування, зокрема серотонінергічних, дофамінергічних, норадренергічних та інших систем. Провідне значення при цьому має порушення обміну в серотонінергічній системі, що відповідає за функцію позитивного підкріплення, відчуття задоволення при досягненні результату тощо (Yang et al., 2011). З точки зору анатомічних структур із виникненням депресії найбільшою мірою пов'язані зміни у так званих фронтостріальних колах головного мозку. Так, лобові частки та підкіркові сірі вузли інтегровані у замкнені нейрональні системи — «кола», циркуляція збудження в яких залучена до керування емоціями. Загальновідомо, що депресія частіше супроводжує захворювання підкіркових базальних гангліїв та порушення зв'язку між ними у лобовій корі. Кінцевим патофізіологічним аспектом розвитку депресії, імовірно, є дисфункція лобових часток.

Депресія асоційована зі зменшенням об'єму гіпокампа в осіб усіх вікових груп. Так, згідно з результатами дослідження E. Douven et al. (2018), серед пацієнтів, які страждають на депресію та перебувають у фазі ремісії, відзначається на 19% менший розмір гіпокампа порівняно з контрольною вибіркою.

Депресія при органічних захворюваннях головного мозку

Депресія часто спостерігається при органічних захворюваннях головного мозку, зокрема інсультах, судинних енцефалопатіях, хворобі Паркінсона, нейродегенеративних патологіях з переважним ураженням підкіркових базальних гангліїв та розсіяному склерозі (Гусев, Богопєпова, 2018). Згідно з результатами дослідження Н.Н. Яхно та співавт. (2016), депресія відзначається також в 65% осіб із дисциркулярною енцефалопатією, при цьому в 35% наявні ознаки «малої» депресії, а у 38% — великого депресивного розладу.

Депресія може розглядатися як чинник ризику інсульту, оскільки на її тлі:

- змінюється рівень кортизолу, що призводить до розвитку атеросклерозу та симпатоадреналової гіперактивності;
- змінюється вміст катехоламінів, що спричиняє вазоконстрикцію, активацію тромбоцитів та стимуляцію коагуляції, кардіоритмічні порушення;
- розвивається дисфункція тромбоцитів, асоційована зі змінами серотонінових рецепторів, що є підґрунтям для гіперкоагуляції;
- порушується баланс периферичної ланки вегетативної нервової системи, що зумовлює кардіоритмічні порушення.

Проблеми діагностики та лікування депресії

Депресія часто не діагностується своєчасно: у 19% випадків замість неї виставляють інші діагнози, у 26% — розлад не діагностують взагалі, а в 34% — неточно і лише в 21% випадків діагноз «депресія» встановлюють коректно. При цьому лікування отримують менш ніж 50% хворих, тоді як адекватну терапію — лише 10,7%.

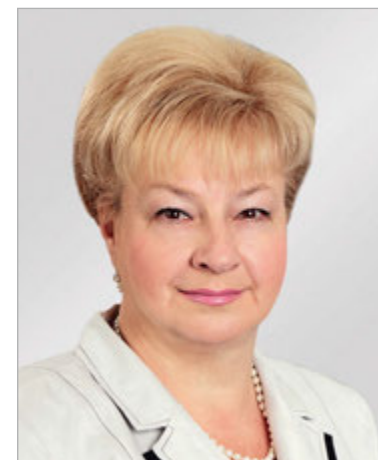
Проблемами ефективного лікування депресії є:

1. **Гетерогенність захворювання:** діагностична (необхідність диференціювання моно- та біполярного депресивного розладу); симптоматична (необхідність диференціювання тривожної, атипової, психотичної депресії); функціональна (наявність когнітивних порушень); біохімічна (різноманітність запальних підтипів депресивних розладів).

Динамічний аспект гетерогенності депресій визначає наявність різних варіантів депресивного розладу. Розроблена персоналізована модель періодизації перебігу афективних розладів дозволила реєструвати такі патології:

- депресія, що відповідає клінічним критеріям Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) для депресивного епізоду і підтверджена показником за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HDRS-17) більш як 7 балів;
- субдепресія — підпороговий депресивний стан тривалістю більш ніж два тижні, що не задовольняє за тяжкістю / набором симптомів формальних діагностичних критеріїв МКХ-10 щодо депресивного епізоду;
- гіпоманія — афективний стан, що відповідає критеріям гіпоманії за МКХ-10 при мінімальній тривалості не менш як два тижні;
- змішаний афективний стан — задовольняє критерії як гіпоманії, так і субдепресії згідно з МКХ-10 (при мінімальній тривалості не менш ніж два тижні);
- повна ремісія — стійка відсутність значущих афективних симптомів, що підтверджується за показниками HDRS-17 і оригінального опитувальника для оцінки резидуальних порушень при афективній патології;
- ремісія з рідкісними піками — стан, при якому періодично виникають епізоди спалахів (піків) афективних симптомів, що за тяжкістю відповідають клінічно вираженій депресії (критеріям депресивного епізоду згідно з МКХ-10), але за тривалістю не перевищують 14 днів. При цьому в проміжку між піками афективна симптоматика не досягає рівня виразної депресії, а період між піками становить більш як один місяць;
- ремісія з частими піками — стан, за якого проміжки між піками афективних симптомів коливаються від двох тижнів до одного місяця.

2. **Коморбідність** — найпоширенішим варіантом є поєднання депресії та тривоги. Згідно з даними S. Kasper et al. (2014), розлади депресивного спектра спостерігаються у 48% пацієнтів із ПТСР, у 65% — із панічними атаками, у 70% — із соціальною фобією, у 67% — з обсесивно-компульсивним розладом (ОКР) та в 42% — із генералізованим тривожним розладом (ГТР).



Н.О. Марута

3. **Рецидивування** — серед пацієнтів із депресією у 35% має місце рецидивний характер захворювання, у 50% депресія перебігає у вигляді єдиного епізоду та у 15% спостерігається хронічний афективний розлад (Eaton et al., 2008). Водночас, згідно з даними I. Colman et al. (2011), рецидивний перебіг депресії має місце у 55,3% випадків.

Сучасні принципи лікування депресії

Згідно з настановами Національного інституту охорони здоров'я США (NIH, 2017), загальні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів із депресією включають такі терапевтичні кроки, як:

1. Обов'язкова оцінка ризику скоєння самогубства.
2. При лікуванні з використанням антидепресантів (АД) — уважний моніторинг стану пацієнта, побічних ефектів АД, підвищення ризику суїциду.
3. Інформування хворих про тривалість лікування, ознаки синдрому відміни, відсутність звикання до АД.
4. Ретельний контроль пацієнта на ранній стадії депресії, навіть якщо він не приймає АД.
5. Оцінка стану хворих із високим ризиком самогубства або віком менш ніж 30 років вже після першого тижня приймання АД.
6. Детальне обговорення можливих побічних ефектів АД — підвищення рівня тривоги, ажитації, виникнення суїцидальних думок.
7. Обговорення з пацієнтом вибору препарату, його ймовірної користі та доступності.
8. Оцінка можливості проведення немедикаментозного лікування, зокрема психотерапії.
9. Оцінка психосоціальних факторів, що сприяють початку і продовженню лікування депресії.
10. Надання пацієнту інформації про важливість збалансованого харчування та активного способу життя, а також дотримання режиму сну.

До факторів ризику суїцидальної поведінки у пацієнтів з депресією належать суїцидальні думки, наміри та плани, суїцидальна поведінка в анамнезі, випадки самогубства у сімейній історії, коморбідність (алкогольна чи наркотична залежність, шизофренія, розлади особистості тощо), чоловіча стать, безробіття, самотність, стресові події та відсутність підтримки.

Принципи належної практики при менеджменті депресивного розладу передбачають, що початок відповіді на лікування із застосуванням АД може статися на 4-6-му тижні терапії, але найчастіше — вже через 1-2 тижні. Приймання АД слід продовжувати не менш як шість місяців після отримання відповіді на лікування. Слід контролювати стан хворого щодо виникнення серотонінового синдрому (зазвичай на початку лікування), прояви якого включають пітливість, тахікардію, лихоманку, гіперрефлексію, гіпертонію, нудоту, діарею та зміну психічного стану. Крім того, при терапії АД варто проявляти настороженість стосовно розвитку гіпонатріємії, серед симптомів якої зустрічаються нудота, головний біль, нездужання або ступор, а ризик розвитку є вищим у пацієнтів старшого віку та жінок.

Особливу увагу потрібно приділяти окремим групам хворих, що частіше страждають через побічні ефекти АД — літнім особам (віком від 65 років) та пацієнтам із множинними порушеннями фізичного здоров'я. Перехресне титрування / перехід на інші АД слід здійснювати з обережністю та лише за клінічної необхідності використання таких схем.

Н.О. Марута представила сучасні стратегії посилення дії АД першої лінії, що включають застосування таких схем лікування:

1. Антидепресант + антидепресант:
- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІ33С) або венлафаксин + міртазапін (30-45 мг/добу, моніторинг ознак серотонінового синдрому) чи міансерин (30 мг/добу) або тразодон (50-150 мг);
 - CІ33С + бупропіон (до 450 мг/ добу).
2. Антидепресант + антипсихотик (при депресивному психозі):
- CІ33С + кветіапін (150-300 мг/добу);
 - флуоксетин + оланзапін;
 - CІ33С + ризперидон (0,5-3 мг/добу);
 - CІ33С + арипіпразол (2,5-20 мг).
3. Антидепресант + літій (більшість доказових даних свідчать про користь комбінації літію та трициклічних антидепресантів [ТЦА]):
- при комбінованій терапії слід контролювати функцію нирок та щитоподібної залози, моніторувати ознаки серотонінового синдрому;
 - для осіб похилого віку є переконливі дані щодо вищої ефективності літію порівняно з венлафаксином та селегіліном.
- При тяжкому депресивному розладі та неефективності лікування, а також якщо стан пацієнта є потенційно небезпечним для життя, слід розглянути можливість проведення електроконвульсивної терапії.

Триттіко як новітній мультимодальний модулятор серотонінової системи

На сучасному фармринку представлена велика кількість АД із різними механізмами дії. Розрізняють такі класи АД:

- ТЦА (амітриптилін, іміпрамін, нортриптилін, дезипрамін, кломіпрамін тощо);
- гетероциклічні АД (мапротилін, міртазапін, міансерин тощо);
- CІ33С (флуоксетин, пароксетин, флувоксамін, сертралін, есциталопрам тощо);
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (венлафаксин, дулоксетин, мілнаципран тощо);
- інші (модулятори серотонінової системи — тразодон, вортіоксетин; інгібітори моноаміноксидази — пірліндол; інгібітори зворотного захоплення дофаміну та норадреналіну — бупропіон, мелатонінергічні препарати — агометалін тощо).

Сучасна парадигма лікування депресії зміщується від вибіркового інгібування зворотного захоплення серотоніну до об'єднання цього механізму з іншою фармакологічною дією всередині серотонінової системи. Тразодон — найкращий приклад сучасного модулятора серотонінової системи з мультимодальною рецепторною дією.

Саме мультимодальна дія тразодону зумовлює наявність у нього не лише антидепресивного, але й анксиолітичного ефекту, зменшення ажитації та поліпшення якості сну на тлі його приймання. Механізм дії тразодону є дозозалежним:

1. У дозі 50-150 мг тразодон блокує 5HT-рецептори, що зумовлює його гіпнотичну, анксиолітичну, прокогнітивну дію, при цьому зворотне захоплення серотоніну інгібується незначно — на ≤10%.
2. У дозі 150-600 мг тразодон сприяє інгібуванню зворотного захоплення серотоніну, блокує 5HT_{2A}- та 5HT_{2C}-рецептори (антидепресивна дія), стимулює 5HT_{1A}-рецептори (зумовлює посилення виділення дофаміну і норадреналіну в префронтальній корі головного мозку).

Лікування можна розпочинати з дози 50 мг, поступово підвищуючи на 50 мг кожні 5 днів. Доза 150 мг вже є потенційно ефективною щодо антидепресивного впливу. Дія тразодону як антагоністу 5HT_{2A}- та 5HT_{2C}-рецепторів допомагає впоратися із побічними ефектами (безсонням, тривогою, сексуальною дисфункцією), які мають місце при застосуванні CІ33С.

У таблиці 1 представлені фармакологічні ефекти та клінічні переваги тразодону.

Професорка зазначила, що лікарі-психіатри у своїй клінічній практиці призначають тразодон як ефективний засіб для лікування депресивних розладів, тривожної депресії та тривожних розладів.

Високу ефективність та безпеку тразодону доведено в межах досліджень за участю великої кількості пацієнтів у багатьох країнах Європи та Північної Америки. У таблиці 2 представлені дані Консенсусу з депресії 2006 р., де були висвітлені результати дослідження профілю безпеки тразодону, зокрема препарату Триттіко.

Н.О. Марута зазначила, що «побічний» седативний ефект тразодону можна успішно використовувати з метою купірування ажитації та тривоги. Лише у незначній кількості пацієнтів мала місце ортостатична гіпотензія.

Триттіко — це сучасний італійський АД, діючою речовиною якого є тразодон, що застосовують для лікування усіх форм депресивних розладів, особливо депресій із порушенням сну, тривогою та ажитацією. Ключовими перевагами препарату Триттіко є:

1. Швидке усунення основних симптомів депресії — початок дії препарату відзначається вже через тиждень приймання.
2. Відновлення денної активності при збереженні когнітивних функцій.

Табл. 1. Фармакологічний портрет тразодону – ефекти та переваги	
Фармакологічні ефекти	Клінічні переваги
Гіпнотичний	Корекція порушень сну
Антидепресивний	Корекція поведінкових розладів (агресії, збудження)
Тимолептичний (стабілізація настрою)	Нормалізація апетиту
Анксиолітичний	Вегетостабілізуювальний вплив
Седативний	Помірна беззаспокійлива дія (анальгетик-ад'ювант)
Потенціювальний	Посилення ефектів нейролептиків,
Антифобічний	транквілізаторів, наркотичних анальгетиків
Антиангедонічний (відновлення почуття задоволення)	Відсутність негативного впливу на когнітивні функції

3. Відновлення фізіологічного сну, усунення тривоги та ажитації.
4. Поліпшення потенції та лібідо в чоловіків і жінок.
5. Підвищення ефективності в роботі та додавання яскравих барв у особистому житті.
- Слід зазначити, що препарат є високоефективним при депресивних розладах, великих депресивних епізодах, безсонні, тривозі, а також у лікуванні психічних розладів після перенесеної інфекції COVID-19. На фармацевтичному ринку України Триттіко доступний у дозуваннях 75, 150 та 300 мг.

Табл. 2. Результати дослідження побічних ефектів препарату Триттіко відповідно до Консенсусу з депресії (2006)	
Антихолінергічний ефект	0
Нудота, блювання, діарея	+
Седативний ефект	++
Ажитация, розлади сну	0
Сексуальна дисфункція	0
Ортостатична гіпотензія	+
Збільшення маси тіла	0
Зміни на електрокардіограмі	0
Інгібування агрегації тромбоцитів	0
Примітки: «++» – ефект виразний; «+» – ефект помірний; «0» – ефект не спостерігається.	

Висновки

Насамкінець Н.О. Марута зазначила, що депресія — найпоширеніший психічний розлад у світі та лідер серед психічних захворювань українців. Близько 350 млн осіб страждають на депресію, що суттєво знижує якість життя, працездатність та соціальне благополуччя населення. Показник DALY при депресії є дуже високим та становить 40,5%. Нерозпізнана та нелікована депресія може призвести до самогубства, тож своєчасна діагностика та ефективна терапія мають важливе значення.

Підготувала **Анастасія Козловська**



ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

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

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

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним тразолопїрїдину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.

Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Рїунїте Анжелїні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Біа Векїю Дел Пінокію, 22 — 60100 Анкона (АН), Італїя. Р/п МОЗ України для Триттіко таблеток пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

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

1. S. Stahl University of California, San Diego, Debbi Ann Morrisette Neuroscience Education Institute. «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-EPRAIUM», Article in OVS spectrums - December 2014.

2. A. Fagiolini et al. «Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice» Riv Psichiatr 2019; 54(4): 137-149.

3. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.R. et al. Extended-release trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study // Psychiatry (Edgmont). — 2009. — 6. — 20-33.

4. Depression Management Guidelines. NHS. Version 6. August 2017.

5. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895.

6. Sateu-Zylber G.M., Abu-Bakr M.H., Anderer Pet al., Neuropsychobiology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.

7. Galecki P., Horkowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions // Pol. Merkuri Lekarski. 2010; 29(169): 66-9.

8. Ede-Frecks. Trazodone—its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropsychopharmacol Hung. 2010 Dec; 12(4):477-82.

9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко.

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

dileo-farma.com.ua

міорикс

циклобензаприн ER

Перший
циклобензаприн
в Україні¹

Єдиний
міорелаксant
подовженої дії¹

1 капсула
раз на добу²



Свобода рухів БЕЗ КОМПРОМІСІВ!*

Діюча речовина: cyclobenzaprine hydrochloride. Склад: 1 капсула містить 15 мг або 30 мг циклобензаприну гідрохлориду.
Лікарська форма: капсули пролонгованої дії тверді.
Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти. Інші міорелаксанти центральної дії. Код АТХ M03B X08. **Показання:** усунення м'язового спазму, що супроводжується гострими больовими відчуттями з боку опорно-рухового апарату, як доповнення до режиму обмеженої фізичної активності та лікувальної фізкультури. Поліпшення проявляється усуненням м'язових спазмів та пов'язаних з ними ознак і симптомів, а саме: болю, підвищеної чутливості та обмеження руху. **Протипоказання:** реакції гіперчутливості до будь-якого компонента препарату; одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидаз або протягом 14 днів після їх відміни; під час фази відновлення після гострого інфаркту міокарда та за наявності порушень серцевого ритму та провідності, включаючи блокади, або застійної серцевої недостатності; гіпертиреоз. **Фармакологічні властивості:** циклобензаприн знімає спазм скелетних м'язів локального походження, не впливаючи на функцію м'язів. **Побічні реакції:** сухість у роті, запоморочення, втома, запор, нудота, диспепсія та сонливість. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Такеда Фарма Сп. з о.о., Польща. **Р. П. МОЗ України:** UA/14641/01/01, UA/14641/01/02 від 21.09.2015. 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, симпозиумах з медичної тематики.

* Без компромісів між ефективністю, профілем безпеки і зручністю застосування. ER (extended release) — уповільнене вивільнення.

1. За даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на 01.10.2019, <http://www.drfg.com.ua/> 2. Інструкція для медичного застосування препарату Міорикс®.

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

acino

Больові синдроми: підходи до діагностики та особливості лікування

V Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення в неврології», яка відбулася 8-10 квітня 2021 р. у режимі онлайн, дала можливість неврологам, нейрохірургам та лікарям суміжних спеціальностей ознайомитися з новітніми досягненнями в галузі неврології та обмінятися цінним досвідом. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповідей, у яких було проаналізовано особливості діагностики й терапії больових синдромів.

Біль є найпоширенішим проявом як гострого, так і хронічного запалення. Нині спеціалісти не виключають існування складної системи взаємодій між цитокінами, медіаторами запалення та іонними каналами, які впливають на кінцеву імунну відповідь та сприйняття болю; при цьому певну роль відіграє ендоканабіноїдна система (Bagrie, Manolios, 2017). Так чи інакше, больові синдроми, особливо хронічні, часто є справжнім викликом для клініцистів через розмаїття як зовнішніх, так і внутрішніх причин їх виникнення, тож потребують диференційного діагностування та персоналізованого лікування.

Як клінічно розпізнати ендоканабіноїдну недостатність: диференційна діагностика деяких больових синдромів



Про диференційну діагностику певних больових синдромів, зокрема, як клінічно розпізнати ендоканабіноїдну недостатність розповіла завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, д. мед. н., професорка **Вікторія Анатоліївна Гріб**. Ендоканабіноїдну недостатність клінічно розпізнати досить просто: хворий скаржиться на біль, стомлюваність, порушення сну та апетиту, тривожність і відсутність відчуття благополуччя. Також її наслідком можуть бути скарги окремих пацієнтів на слабкість, затерпання тощо.

На жаль, точно визначити патофізіологічні механізми болю у таких випадках наразі неможливо. Натомість можна провести диференційну діагностику больового синдрому із м'язово-тонічним або міофасціальним синдромами, фіброміалгією. Як відомо, основним «донором» м'язово-тонічного синдрому є дорсалгія, за якої виникнення болю та напруження м'язів зумовлено рефлекторним або корінцевим синдромом.

Фармакотерапія ноцицептивного болю спрямована на подолання гострого неспецифічного болю у спині, а також м'язового спазму та запалення. Доповідачка зазначила, що за її власним досвідом та відгуками пацієнтів препаратом вибору для подолання м'язового спазму є **Міорикс®** (циклобензаприн), а при запаленні та неспецифічному больовому синдромі — **Ксефокам** (лорноксикам).

Циклобензаприн — центральний міорелаксant, що впливає на α- та γ-нейрони, які знаходяться у задньому розі спинного мозку. За будовою молекули він подібний до амітриптиліну, завдяки чому відбувається посилення низхідних антиноцицептивних впливів шляхом пригнічення зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну.

Відповідно до настанов щодо лікування гострого неспецифічного скелетно-м'язового болю (дорсалгії) Національного інституту здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) та Американської колегії лікарів (ACP), із високим рівнем доказовості рекомендовані нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), центральні анальгетики та міорелаксанти. Додатково можна застосовувати мануальну терапію, стретчинг (помірний рівень доказовості), а також акупунктуру і масаж (низький рівень доказовості). Натомість ліжковий режим, тракція, а також призначення антиконвульсантів, антидепресантів і системних кортикостероїдів не рекомендовані (Knaggs et al., 2017).

З одного боку, м'язовий спазм має компенсаторно-приспосувальний характер, що дозволяє утримувати анталгічну позу. Однак згодом він формує власну алгічну систему та призводить до утворення кола «біль — м'язовий спазм — біль», результатом чого може бути хронізація больового синдрому та формування тригерних точок, які являють собою джерела болю через значне напруження м'язових волокон.

У 75-85% випадках «винуватцями» тривалого болю у спині є не «зміщені» хребці та диски, а м'язові спазми, точніше спазми окремих волокон у м'язах спини, ший або попереку. Натомість грижі можуть бути наявними, але ніколи не турбувати людину. Професорка зазначила, що на міофасціальний больовий синдром (МФБС) різного ступня виразності страждає 30-85% населення (Chang et al., 2020). Його синонімами є: фіброзит, міалгія, фіброміозит, м'язовий ревматизм, несуглобовий ревматизм. Критерієм МФБС є хронічний больовий синдром, за якого в різних частинах тіла виникає локальний або сегментарний біль. Патогномонічна ознака МФБС — міофасціальні тригерні точки у ущільненому м'язовому тяжі (Travell, Simons, 1989).

МФБС може виникати у структурі вертеброгенного рефлекторного м'язово-тонічного синдрому. При цьому разом із болючим м'язовим спазмом з'являються активні тригерні точки: формується МФБС. Тригерна точка — це зона локальної болючості у відповідному м'язі, при пальпації якої виявляється тугий тяж — місцеве ущільнення, розташоване вздовж м'язових волокон (розмір тригерної точки 2-5 мм).

МФБС може виникати внаслідок структурних факторів (спондилозу, сколіозу, остеоартрозу та ін.), травм та переохолодження, ергономічних (як-то перевантаження м'язів / групи м'язів при виконанні однотипної роботи, малорухомий спосіб життя, статичне навантаження через неправильну позу) та системних чинників (гіпотиреоз, дефіцит заліза, вітаміну D).

Діагностика МФБС передбачає рутинне обстеження (виключення соматичних причин), пошук активних точок, ультразвукове дослідження м'яза, електроміографію.

В.А. Гріб представила два клінічні випадки.

Клінічний випадок 1

Пацієнт М., 16 років.

Анамнез та скарги. Два роки тому проведене ортодонтичне лікування, носив брекети. Нещодавно у бійці отримав удар у щелепу із правого боку. З'явився біль при відкриванні рота.

У місці удару: проекція жувального м'яза / кут щелепи.

Обстеження. Ортопантомограма, визначення оклюзії (Т-скан). Призначено носіння кап, фізіопроцедури. Ефект: незначний.

Діагноз. Міофасціальний синдром (жувальний м'яз справа).

Причина — травма.

Лікування. Введення у тригерну точку лідокаїну. Ефект: позитивний.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Ж., 43 роки.

Анамнез та скарги. Больові відчуття у напрямку з кута лівої нижньої щелепи до підборіддя, надпліччя, потилиці зліва, віддають у спині, відчуття набряку. Біль триває 2 роки, за цей період видалили 3 зуба, депульпували премолар, після чого з'явилися «простріли» у 1-му різці зліва/знизу.

Отримувала терапію: Неогабін (прегабалін), Дулоксин (дулоксетин). Ефект помірно позитивний (через непереносимість прегабаліну).

Було введено дексаметазон (по 0,3 мг). P.S. Алергія на лідокаїн.

Лікування. Був доданий карбамазепін у дозі 100 мг на ніч, потім 2 р/добу. Через 2 дні температура підвищилася до 37,2-37,5 °C. Біль посилювався (колиш ввели Дипроспан (бетаметазон) ендоломбально для зменшення дорсалгії — була аналогічна реакція).

Через 3 дні — температура 36,6 °C, біль майже зник, але з'явився з іншого боку. Заплановано наступний візит (можливо, буде застосовано «суху голку»).

Лікування МФБС передбачає такі кроки, як:

- усунення причин виникнення болю (як-от робота над поставою, зміна режиму праці, мануальна терапія тощо);
- м'язова релаксація (масаж, фізіотерапія);
- медикаментозне лікування (зняття болю).

При цьому докази ефективності НПЗП та міорелаксантів залишаються невизначеними. Доцільними є застосування «сухої голки» (невеликої голки для усунення тригерної точки), введення місцевого анестетика у тригерні точки, акупунктура, реабілітація пацієнта (створення нового рухового стереотипу).

Нарешті, відмінність між МФБС та фіброміалгією полягає у тому, що при МФБС існують поодинокі тригерні точки, при фіброміалгії ж кількість больових точок є набагато більшою. Біль при МФБС локалізований, тоді як при фіброміалгії — генералізований. Також фіброміалгія характеризується більшою слабкістю порівняно із МФБС та відчуттям набряку (*отже, у клінічному випадку 2 пацієнтка страждала як на МФБС, так і на фіброміалгію*) (Chandola et al., 2009).

Біль при фіброміалгії характеризується як дисфункціональний (ноципластичний), що виникає внаслідок динамічних порушень у ЦНС. За Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), фіброміалгія — це форма хронічного поширеного болю, що визначається як дифузний біль щонайменше у чотирьох із п'яти ділянок тіла. Він зберігається чи повторюється довше ніж три місяці та пов'язаний зі значним емоційним переживанням (тривогою, гнівом, пригніченим настроєм). Больовий синдром зумовлюють також біологічні, психологічні та соціальні фактори. Крім того, фіброміалгія асоційована із порушенням сну, когнітивною дисфункцією, соматичними симптомами.

Відповідно до рекомендацій Американської колегії ревматології (ACR) щодо критеріїв діагностики фіброміалгії, запропоновано відмовитися від пальпачії «тендерних точок», при цьому доцільним є застосування індексу поширеності болю (WPI) та шкали виразності симптомів (SSS). Зокрема, слід оцінити тяжкість і кількість симптомів (за минулий тиждень): втому (0-3 бали), незадоволення якістю сну (0-3 бали), порушення когнітивних функцій (0-3 бали) (ACR, 2010).

Діагноз «фіброміалгія» вважають доведеним, якщо наявні такі три умови (Wolfe et al., 2010):

- ≥ 7 балів за WPI та ≥ 5 балів за SSS, або 3-6 балів за WPI і ≥ 9 балів за SSS;
- симптоми зберігаються на певному рівні протягом принаймні трьох місяців;
- не виявлено іншого захворювання, наявність якого може пояснити виникнення болю.

Для медикаментозного лікування фіброміалгії застосовують Міорікс® (циклобензаприн), Неогабін (прегаблін) та Дулоксин (дулоксетин). Ці препарати наявні на вітчизняному фармринку, їх використання рідко супроводжується побічними ефектами (Skaer, 2017). Індивідуальний підбір дози Неогабіну слід здійснювати з урахуванням функції нирок.

На завершення доповідачка повідомила, що в багатонаціональному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з паралельними групами COMBO-DN пацієнти I групи приймали дулоксетин у дозі 120 мг/добу, II групи — прегаблін по 600 мг/добу, III групи — комбінацію дулоксетину (60 мг/добу) та прегабіну (300 мг/добу) (Tesfaye et al., 2013). Було продемонстровано однакову ефективність як монотерапії високими дозами зазначених препаратів, так і їх сумісного застосування у низьких дозах. Встановлено, що комбінація 60 мг дулоксетину та 300 мг прегабіну є безпечною та добре переноситься, що дозволяє здійснювати ефективне лікування, уникаючи при цьому можливих несприятливих ефектів терапії.

НПЗП при болю у спині: як знизити ризики?



Ганна Володимирівна Зайченко, д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ) виступила із доповіддю про те, як знизити ризики можливих побічних ефектів при застосуванні НПЗП при болю у спині. Як зауважила спікерка, НПЗП — найчастіше використовувана група препаратів як у клінічній практиці, так і при самолікуванні (застосовують для терапії 85% захворювань). Більш як 30 млн людей у світі щодня приймають НПЗП, причому 40% — віком >60 років (Gunaydin, Bilge, 2018). Близько 20% стаціонарних хворих отримують НПЗП.

Особливістю сучасних НПЗП є різноманіття лікарських форм, зокрема для місцевого застосування (як-то мазі, гелі, спреї), а також супозиторіїв, трансдермальних терапевтичних систем та препаратів для парентерального введення. І якщо 2001 р. в Україні було продано близько 10 млн упаковок НПЗП, то 2006 р. цей показник зріс до 15 млн а 2020 р. становив понад 22 млн. Водночас потрібно брати до уваги не тільки користь від застосування НПЗП, але й ризик можливих побічних ефектів, оскільки безрецептурний відпуск і самолікування набувають загрозливих масштабів.

Перш ніж призначити НПЗП, необхідно впевнитися, що вони будуть дієвими. Адже є види болю, за яких ця група препаратів не є ефективною, — зазвичай це невропатичний біль. І навпаки, вони мають переваги за ноцицептивного болю. Своєю чергою біль у спині є змішаним варіантом болю, із ноцицептивним та невропатичним компонентами. Тож для зменшення больових відчуттів слід обирати ефективний та безпечний препарат, а також пам'ятати про необхідність моніторингу стану пацієнта, щоб впевнитись у тому, що призначення є влучним.

Отже, біль у спині може бути поєднанням ноцицептивного та невропатичного болю, зокрема, якщо кила міжхребцевого диску викликає біль у м'язах спини та поперекову радикулопатію. Активізація локальних ноцицепторів спричиняє постійний пульсуючий біль у попереку, призводячи до ураження будь-якої тканини, крім нервової. Але згодом додаються ушкодження нервових стовбурів та закінчень, тобто залучається невропатичний компонент, тож лікарський засіб слід обирати з обережністю.

Доповідачка зазначила, що серед представників групи НПЗП є як неселективні препарати, що інгібують циклооксигеназу (ЦОГ)-1 та ЦОГ-2, так і більш високоселективні, переважно ЦОГ-2-селективні засоби. При цьому варто брати до уваги стадію запального процесу: гострий біль потребує інгібування ЦОГ-1, тому що впродовж перших 3-4 днів у вогнищі запалення виражає саме ЦОГ-1. Потім експресуються гени, які призводять до активації ЦОГ-2 та її переважанню у вогнищі запалення. Відповідно, неселективні НПЗП можуть бути корисними як при гострому, так і хронічному болю.

Для кожної з цих груп препаратів існують свої ризики. Зокрема, неселективні НПЗП більш за все впливають на слизові оболонки, тому при їх застосуванні найчастіше мають місце гастроінтестинальні побічні ефекти. Відповідно, при лікуванні даними препаратами необхідний захист слизових оболонок, зокрема шлунково-кишкового тракту. Використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 підвищує серцево-судинний (СС) ризик, що потребує протекції пацієнта від можливих тромбозів за допомогою антиагрегантів.

Загалом палітра побічних реакцій на НПЗП є дуже різноманітною та разом із гастроінтестинальними та СС-реакціями включає несприятливі явища з боку респіраторного тракту, нервової системи, нирок, печінки тощо.

Отже, перевагами НПЗП при лікуванні болю у спині є:

- поєднання виразного протизапального та знеболювального ефекту;
- доведена ефективність при спінальному болю;
- сприятливий профіль безпеки (можливість тривалого застосування), зокрема у коморбідних пацієнтів;
- відсутність негативного впливу на метаболізм хряща.

Серед напрямів фармакотерапії болю у нижній частині спини важливу роль відведено сучасним НПЗП, що вважаються найбезпечнішими саме при цій патології. У сучасних рекомендаціях вони займають так званий «зелений коридор», тоді як глюкокортикоїди та опіати, а також парацетамол є менш ефективними й такими, що чинять більше побічних ефектів. Натомість НПЗП разом із міорелаксантами являють собою засоби базисної терапії болю у спині.

Гострий біль потребує впливу на ЦОГ-1, високої швидкості настання знеболювального ефекту та його виразності. При хронічному ж болю важливими є вплив на ЦОГ-2, необхідність сприятливої тривалої переносимості та високої безпеки, довгострокового виразного протизапального та анальгетичного ефектів, а також відсутність негативного впливу на суглобовий хрящ, слизові оболонки й СС-систему. Таким вимогам повною мірою відповідає лорноксикам.

Лорноксикам — НПЗП із потужної родини оксикамів, що має однакою селективність до ЦОГ-1 та ЦОГ-2, а отже, дієвий як при гострому, так і хронічному болю. Оксиками здатні зберігати свою ефективність тривалий час, що зумовлює введення один або два рази на добу (але не частіше), при цьому їх мінімальна терапевтична доза є невеликою порівняно з іншими НПЗП (мінімальна терапевтична доза лорноксикаму становить лише 8 мг). Наявність різних лікарських форм, як-от ін'єкційна, таблетована та із пролонгованим вивільненням (ретард) дозволяє персоналізувати лікування.

Лорноксикам має складний механізм дії, який полягає у здатності пригнічувати медіатори запалення: не тільки простагландини, але й цілу низку інтерлейкінів, що розширює палітру протизапальної дії. Препарат не спричиняє хондротоксичності, у терапевтичних дозах та за умов нетривалого використання має вельми сприятливий профіль безпеки. Зокрема, йому притаманний низький рівень запальних маркерів тощо (Naumov et al., 2019; Lomakin, Gruzdev, 2010).

За словами професорки, нині відомо, що СС-ризики пов'язані не тільки із тромбозами та здатністю впливати на ендотелій. Варто враховувати можливий негативний вплив на кардіоміцити й опосередкований ефект на ниркову мікроциркуляцію і підвищення артеріального тиску.

Лорноксикаму меншою мірою, ніж диклофенаку та деяким іншим НПЗП притаманні судинні та гастроінтестинальні побічні ефекти. Тож вважається, що він посідає «золоту середину». Це продемонстровано за результатами метааналізу даних 280 досліджень (n=124 513), де лорноксикам порівнювали із плацебо, та 474 випробувань (n=229 296) із застосуванням препаратів порівняння (Bhala et al., 2013).

Терапія лорноксикамом, на відміну від інших НПЗП, пов'язана з низькою імовірністю розвитку СС-подій, не підвищує ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності, сприяє зниженню рівнів запальних маркерів тощо (Naumov et al., 2019; Lomakin, Gruzdev, 2010).

У пацієнтів із супутніми патологіями застосовують терапевтичні стратегії, які дозволяють ще більше мінімізувати можливі ризики. Наприклад, у хворих із низьким гастроінтестинальним ризиком доцільно використовувати неселективні НПЗП, такі як лорноксикам (якщо необхідний тривалий курс, слід додавати інгібітори протонної помпи).

Також зваженого підходу потребує таке захворювання, як бронхіальна астма, оскільки застосування НПЗП може погіршити стан пацієнта (різке пригнічення як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 є несприятливим). Натомість помірно виражений вплив лорноксикаму в таких хворих сприяє зменшенню імовірності розвитку побічних реакцій.

Такі рідкісні несприятливі ефекти, як алопеція, що можуть зустрічатися при застосуванні кетопрофену, диклофенаку та целекоксибу, не притаманні лорноксикаму.

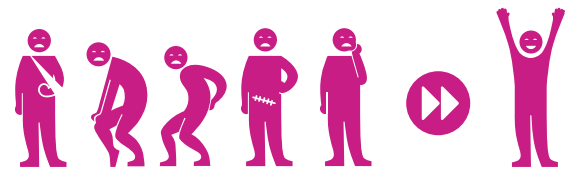
Насамкінець Г.В. Зайченко підкреслила, що застосування лорноксикаму дозволяє дуже вдало поєднувати ін'єкційну й таблетовану форми. При гострому больовому синдромі препарат застосовують упродовж 3-5 днів до повного усунення болю та запалення. У низці досліджень було продемонстровано можливість довготривалого (до 40 тижнів) застосування лорноксикаму в терапевтичних дозах без призначення другого НПЗП (Kidd, Frenzel, 1996).

Загалом, щоб знизити ризики побічних реакцій, слід пам'ятати, що призначення як селективних, так і неселективних НПЗП, особливо протягом більш ніж п'яти днів, потребує застосування інгібіторів протонної помпи. У разі приймання селективних інгібіторів ЦОГ-2 необхідно використовувати антиагреганти.

Підготувала **Олександра Демецька**

UA-XEFO-PUB-062021-014

КСЕФОКАМ
лорноксикам



Оригінальний¹ НПЗП європейської якості для купірування болю і зняття запалення²



Швидке керування болем³⁻⁵

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. Діюча речовина. Lornoxicam. **Лікарська форма.** Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг; Ксефокам® Реліф, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Оксиками. Код АТХ M01A C05. **Показання.** Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: короточасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг: короточасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня, симптоматичне полегшення болю і запалення при ревматоїдному артриті; Ксефокам® Реліф, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: короточасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату, тромбоцитопенія, гіперчутливість до інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту, тяжка форма серцевої недостатності, шлунково-кишкової кровотечі, церебрально-судинної або іншої кровотечі, шлунково-кишкової кровотечі або перфорація виразки в анамнезі, пов'язані з попередньою терапією НПЗП, активна рецидивна виразка шлунка/кровотеча або рецидивуюча виразка шлунка / кровотеча в анамнезі, тяжка форма печінкової і ниркової недостатності, III триместр вагітності. **Фармакологічні властивості.** Лорноксикам є нестероїдним протизапальним засобом з анальгезивними та протизапальними властивостями, належить до класу оксикамів. Механізм дії лорноксикаму в основному пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів (інгібування циклооксигенази), що призводить до десенсибілізації периферичних ноцицепторів та інгібування запалення. **Побічні реакції.** Нудота, диспепсія, розлад травлення, біль у животі, блювання, діарея, легкий короточасний головний біль, запаморочення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: Такеда Австрія ГмБХ, Австрія, Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг, Ксефокам® Реліф, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. **Р. п. МОЗ України:** NoUA/2593/03/01, NoUA/2593/02/01, NoUA/10245/01/01, NoUA/10245/01/02. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 1. Rx index® — Довідник еквівалентності лікарських засобів. Спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця, В.П. Черниха. 2-е вид. доп. та перероб. — Київ: Фармацевт Практик, 2017. — [848] с. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. 3. Norholt S.E. et al. Pain. 1996; 67: 335-43. 4. Arslan M. et al. Agri 2006;18(2):27-33. 5. Yakhno N. et al. Clin Drug Invest. 2006; 26: 266-77. **НПЗП** — нестероїдний протизапальний препарат

UA-XEFO-PUB-062021-013

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

acino

Поверни
ВІЛЬНИЙ РУХ у ЖИТТЯ

АЗАГІЛІН®
РАЗАГІЛІН

■ Препарат вибору для
початкової терапії
хвороби Паркінсона ¹

■ Підсилює дію
леводопи в
комбінованій терапії ²

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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Azagilin® (Azagilin). Склад: діюча речовина: разагілін; 1 таблетка містить 1,44 мг разагіліну тартрату, який відповідає 1 мг разагіліну, допоміжні речовини: трегалози дигідрат, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота лимонна безводна, тальк, кислота стеаринова, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза. **Лікарська форма.** Круглі білі таблетки білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Протипаркінсонічні препарати. Інгібітори моноаміноксидаз типу В. Код АТХ N04B D02. **Фармакологічні властивості.** Разагілін є потужним і необхідним селективним інгібітором моноаміноксидаз В (МАОВ), що може спричинити підвищення позаклітинного рівня дофаміну у мозку. **Показання.** Монотерапія при ідіопатичному паркінсонізмі або як ад'ювантна терапія (за застосуванням леводопи) з комбінаціями кінцевої дози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Суттєва терапія іншими інгібіторами МАО (у тому числі лікарськими засобами та рослинними зборами, наприклад чаєм, що містить звіробої продовженої або потрійної дії, а також м'ясо, шкідливі пацієнти). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ГАЛЕНІКУМ М ХЕЛС, С.Л./GALENICUM HEALTH, S.L., ІП. МОЗ України: №UA/17013/01/01. Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early PD: the TEMPO study. Arch Neurol. 2004;59: 1937-43.
2. Adaptation: Rasagiline as adjunct to levodopa in patients with PD and motor fluctuations (LARGO). Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily study: a randomized, double blind, parallel-group trial. Lancet. 2005; 365:947-54; 3. Інструкція для медичного застосування препаратів Азагілін, Р.П. МОЗ України: № UA/17013/01/01; Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032

acino
Швейцарські стандарти якості

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

Хвороба Паркінсона: як відрізнити від вторинного паркінсонізму, підтвердити діагноз та призначити оптимальне лікування

Хвороба Паркінсона (ХП) – серйозне дегенеративне захворювання нервової системи, внаслідок якого відбуваються повільно прогресуюче руйнування і загибель нейронних клітин головного мозку. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповідей від провідних вітчизняних фахівців, в яких було висвітлено найактуальнішу інформацію про коректну діагностику та терапевтичну тактику при веденні пацієнтів із ХП.

Клінічні діагностичні критерії ХП



Цьогоріч навесні у межах вебінарів від ГО «Українська медична академія», присвячених Всесвітньому дню боротьби із ХП, завідувач неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, к. мед. н. **Янош Євгенович Саноцький** виступив із доповіддю, в якій акцентував увагу на клініко-діагностичних критеріях ХП (Postuma et al., 2015). За словами спікера, клінічно встановлений діагноз ХП потребує наявності абсолютних критеріїв включення та принаймні двох допоміжних, а також відсутності абсолютних критеріїв виключення й «червоних прапорців». Клінічно вірогідний діагноз ХП встановлюють на підставі наявності абсолютних критеріїв включення та «червоних прапорців», урівноважених допоміжними (у пропорції 1:1 або 2:2 відповідно).

Абсолютні критерії включення при встановленні діагнозу ХП: 1. Паркінсонізм – це брадикінезія в поєднанні з тремором спокою та/або ригідністю. Однак спікер наголосив, що у 25% осіб похилого віку можуть виявлятися легкі паркінсонічні прояви, які не свідчать про ХП. Додатково слід враховувати, що паркінсонічні прояви бувають спричинені іншими патологіями (як-то артрит, астения тощо). Брадикінезія характеризується сповільненням рухів та зменшенням амплітуди/швидкості в міру продовження рухів. Хоча брадикінезія додатково проявляється залученням м'язів обличчя та аксіальної ділянки тіла, патерна ходьби, голосу, для встановлення діагнозу ХП повинна бути задокументована наявність власне брадикінезії кінцівок.

2. Ригідність, яку оцінюють за допомогою повільних пасивних рухів у великих суглобах кінцівок та шиї. Жорсткість при ригідності нагадує опір «свинцевої труби» (тобто відрізняється від такої за спастичності/паретонії та не залежить від швидкості руху). Слід пам'ятати, що наявність ізольованого феномена «зубчастого колеса» без жорсткості «свинцевої труби» не відповідає поняттю ригідності та свідчить на користь тремору.

3. Тремор спокою, що являє собою тремтіння з частотою до 4-6 Гц у повністю розслаблених кінцівках та зникає під час довільного руху. Варто пам'ятати, що кінетичний та постуральний тремор не відповідають критеріям паркінсонічного.

Доповідач підкреслив, що важливо розуміти – діагностування паркінсонізму не означає підтвердження ХП, оскільки попередньо необхідно впевнитися у відсутності абсолютних критеріїв виключення, до яких належать:

- виразні мозочкові симптоми: мозочкова хода, атаксія кінцівок, окорухові мозочкові симптоми (ністагм, гіперметричні сакади).
- параліч вертикального над'ядерного погляду вниз.
- діагностування ймовірного поведінкового варіанта лобно-скроневої деменції або первинної прогресуючої афазії, визначеної протягом перших п'яти років захворювання.
- ознаки паркінсонізму нижньої половини тіла, наявні протягом більш ніж трьох років.
- лікування блокаторм дофамінових рецепторів або засобом, що руйнує дофамін, у дозі та часовому періоді, який відповідає медикаментозному паркінсонізму (як-от нейролептики, протипаркінсонічні засоби, гіпотензивні препарати, особливо резерпін, меншою мірою – блокатори кальцієвих каналів, психостимулятори, антидепресанти, холіноміметики, астиконвульсанти, снодійні).
- відсутність помітної реакції на леводопу у високих дозах незважаючи на принаймні середній ступінь тяжкості захворювання.
- нормальна функціональна нейровізуалізація пресинаптичних дофамінергічних структур за допомогою сканування транспортера дофаміну або позитронно-емісійної томографії.

Серед додаткових критеріїв, що підтверджують діагноз ХП, слід виділити чітку позитивну реакцію на дофамінергічну терапію (помітне поліпшення зі збільшенням дози або значне погіршення з її зменшенням), яка свідчить на користь «пресинаптичного» порушення передачі сигналу за допомогою дофаміну внаслідок його дефіциту, що характерно для ХП та деменції з тільцями Леві, а також наявність індукованої леводопою дискінезії. Окрім того, спостерігаються тремтіння кінцівок у стані спокою, задокументоване при клінічному обстеженні (при поточному чи в минулому), зниження або втрата нюху.

Своєю чергою привернути увагу та направити діагностичний пошук для ретельнішого підтвердження ХП має наявність «червоних прапорців», таких як:

1. Швидке прогресування порушення ходи, що призводить до використання інвалідного візка впродовж п'яти років від початку хвороби. За словами Я.Є. Саноцького, з метою зменшення швидкості нейродегенерації при ХП оптимальним є призначення лікарських засобів, що довели нейропротективну ефективність та легкий хворобомодифікувальний ефект. Таким препаратом є азагілін.

2. Повна відсутність прогресування рухових симптомів або ознак протягом ≥5 років, якщо стабільність не пов'язана з лікуванням.

3. Рання бульбарна дисфункція (тяжка дисфонія, дизартрія, дисфагія перші 5 років).

4. Інспіраторна дихальна дисфункція.

5. Тяжка вегетативна недостатність у перші п'ять років ХП: ортостатична гіпотензія, затримка або нетримання сечі (виключенням є стрес-нетримання сечі у жінок та затримка сечі, пов'язана із захворюваннями передміхурової залози у чоловіків).

6. Дистонічні порушення: антероколіс (дистонічний) або контрактури у кистях, нижніх кінцівках перші 10 років хвороби.

7. Падіння (принаймні одне на рік) через порушення балансу протягом трьох років від початку ХП.

8. Відсутність будь-якого з типових немоторних симптомів ХП, незважаючи на п'ятирічну тривалість захворювання, як-то порушення сну, вегетативна дисфункція, гіпосмія, психічні порушення.

9. Ознаки ураження пірамідного тракту (наявність пірамідних знаків, спастичності тощо).

10. Двобічний симетричний паркінсонізм, що притаманніший екзогенному паркінсонізму або іншим дегенеративним хворобам.

Діагностична оцінка ХП



Лікарка-неврологиня Львівського обласного центру екстрапірамідних порушень нервової системи неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні **Олена Олексівна Кріпчак** зупинилася детальніше на діагностичному процесі. Так, одним із ключових принципів діагностування є відстеження часу появи немоторних симптомів та прицільне виявлення всього спектра моторних проявів. Із цієї метою може бути використано уніфіковану шкалу оцінки ХП Міжнародного товариства дослідження рухових розладів (MDS-UPDRS), що включає аналіз 50 аспектів, пов'язаних із ХП, та складається з чотирьох частин:

1. Немоторні аспекти щоденного життя.
2. Моторні аспекти щоденного життя.
3. Дослідження рухових функцій.
4. Моторні ускладнення.

Особливу увагу О.О. Кріпчак привернула до III частини MDS-UPDRS, яка дозволяє оцінити рухову функцію пацієнта завдяки використанню шкали Хен і Яра – загальноживаного інструменту для оцінки прогресування ХП (Hoehn, Yahr, 1967). У 1989 р. шкалу було модифіковано з додаванням стадій 1,5 та 2,5 для опису проміжного перебігу захворювання:

- стадія 0 – немає ознак захворювання;
- стадія 1 – односторонні прояви паркінсонічних симптомів;
- стадія 1,5 – односторонні прояви із втягненням тулуба;
- стадія 2 – двобічні прояви без постуральної нестійкості;
- стадія 2,5 – м'які двобічні прояви зі збереженням здатності долати ретропульсію;
- стадія 3 – легко чи помірно виражені двобічні прояви, незначна постуральна нестійкість, фізична незалежність;
- стадія 4 – виразна неспроможність, однак пацієнт може ходити і стояти без сторонньої допомоги;
- стадія 5 – хворий прикутий до крісла або ліжка.

Визначення стадії за шкалою Хен і Яра є важливим, оскільки дає можливість оцінити темп прогресування ХП: швидкий – зміна стадій відбувається протягом <2 років; помірний – 2-5 років, повільний – більш ніж 5 років.

Підкреслюючи важливість вчасної діагностики, доповідачка наголосила на необхідності звертати увагу на моторні прояви в недомінантній кінцівці, тривалий больовий синдром у різних частинах тіла, біль у плечі, що не реагує на нестероїдні протизапальні засоби, а також сукупність немоторних проявів (як-то депресія, розлади сну, порушення нюху, закрепи), які можуть бути діагностовані лікарями загальної практики або неврологами.

Вторинний паркінсонізм: класифікація та характеристики



Керівниця Львівського обласного центру екстрапірамідних порушень нервової системи, к. мед. н. **Людмила Вікторівна Федоришин** висвітлювала важливу тему диференційного діагностування екстрапірамідних порушень. Лекторка нагадала слухачам, що паркінсонізм підрозділяють на такі форми:

1. Класична ХП із тільцями Леві (діагностика виключно на основі патоморфологічного дослідження методом мікроскопії): ідіопатична та ювенільна форми.

2. Паркінсонізм, пов'язаний з інфекціями: летаргічним енцефалітом, синдромом імунodefіциту людини, пріоновими захворюваннями, нейросифілісом, токсоплазмозом тощо.

3. Медикаментозний паркінсонізм через застосування ліків, що блокують дофамінергічний рецептор D₂: нейролептиків, метоклопрамід, літію, цинаризину.

4. Токсичний паркінсонізм внаслідок отруєння чадним газом, марганцем, ртуттю, ціанідами.

5. Посттравматичний: енцефалопатія боксерів, хронічні гематоми.

6. Синдром «паркінсонізм-плюс»: мультисистемна атрофія, прогресуючий супрануклеарний параліч, кортикобазальна дегенерація.

7. Псевдопаркінсонізм: судинний паркінсонізм, нормотензивна гідроцефалія.

8. Паркінсонічний синдром при паранеопластичних процесах, пухлинах головного мозку, гепатоенцефалопатії, гіпотиреоїдизмі, геміатрофії-геміпаркінсонізмі, психогенних розладах.

Основними характеристиками судинного паркінсонізму є симетричний початок, переважання ригідності в аксіальних відділах та нижніх кінцівках, ранній розвиток порушень ходи, зниження постурального рефлексу. Крім того, мають місце ранній розвиток важкого псевдобульбарного синдрому, нейрогенних порушень сечовипускання, деменції, афазії, апраксії, астереогнозу, наявність множинних лакунарних інфарктів або геморагічних вогнищ у базальних гангліях, стовбурі, таламусі, а також лейкоареозу, розширених просторів Вірхова – Робіна. На додаток, спостерігається гірша відповідь на леводопу.

Своєю чергою нормотензивна гідроцефалія характеризується зниженням абсорбції ліквору в арахноїдальних грануляціях, що призводить до збільшення вмісту спинномозкової рідини та підвищення тиску в шлуночках мозку. Основними клінічними ознаками є триада Хакіма – Адамса:

- порушення пересування (труднощі з ініціацією рухів, апраксія ходи, часті падіння);
- когнітивні порушення (сповільнення мислення, вербальної та емоційної відповіді);
- розлади нейрорегуляції сечовипускання.

Іншими симптомами можуть виступати агресія, депресія, манія, галюцинації, obsесивно-компульсивні порушення, синдром Отелло, зміна особистості, патологічний шопінг.

Патогномонічним симптомом є позитивна проба з видаленням 30-50 мл ліквору при люмбальній пункції, результатом чого є суттєве поліпшення ходи протягом декількох годин або діб, зменшення проявів гіперрефлекторності сечового міхура.

Із лікувальною метою встановлюють вентрикулоперитонеальний шунт, призначають леводопу, толтеродин, донепезил, мемантин.

Нові акценти у традиційному протоколі терапії ХП



Під час XXII міжнародної науково-практичної конференції «Мультимодальні механізми профілактики, патогенезу й терапії цереброваскулярних і серцево-судинних захворювань», що відбулася у квітні 2021 р., керівниця відділу екстрапірамідних захворювань ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», д. мед. н., професорка **Ірина Миколаївна Карабань** детальніше зупинилася на багатогранності ХП у плані маніфестації клінічних проявів та термінів їх появи:

1. Продромальний період (доклінічна стадія, триває 2-5 років): порушення фази швидкого сну (REM-фази), закрепи, депресія, тривога, гіпоосмія, гіперсонливість у денний час.
2. Ранній період ХП (5-6 років): моторні прояви (брадикінезія, тремор спокою, ригідність), хронічна втома, больовий синдром, апатія, диплопія, помірні когнітивні розлади.
3. Проміжний період ХП (4-12 років): флуктуації, дискінезії, аксіальні деформації, порушення сечовипускання, ортостатична гіпотензія, фрагментація сну.
4. Пізній період ХП (8 років): гіпофонія, дисфагія, постуральна нестійкість, порушення травного тракту, падіння, нетримання сечі, сексуальна дисфункція, деменція, психотичні розлади (галюцинації).

І.М. Карабань зазначила, що раннє виявлення та оптимальна терапія є запорукою ефективного менеджменту пацієнтів із паркінсонічними проявами. У сучасному арсеналі медикаментозної допомоги представлені ліки, що діють на різноманітних рівнях синаптичної трансмісії:

- на пресинаптичному рівні: збільшують вміст дофаміну (препарати леводопи), інгібують декарбоксилазу (бензеразид, карбідopa), інгібують катехол-О-метилтрансферазу (ентакапон, опікапон, толкапон);
- на рівні синапсу: інгібують моноаміноксидазу типу Б (MAO-B) (селегілін, разагілін, сафінамід);

Таблиця. Дозування праміпексолу пролонгованого вивільнення		
Етапи титрування кожні 5-7 днів	Загальна добова доза, мг	Праміпекс
1	0,375	0,125 мг 3 р/добу
Етапи титрування кожні 5-7 днів	Загальна добова доза, мг	Праміпекс XR
2	0,75	0,75 мг
3	1,5	1,5 мг
4	2,25	0,75 мг + 1,5 мг
5	3,0	1,5 мг + 1,5 мг
За потреби титрувати до максимальної терапевтичної дози 4,5 мг/добу		

- на постсинаптичному рівні: активують D₁- та D₂-рецептори (праміпексол, ропінерол, ротиготин, апоморфін).

Сучасний вибір лікувального засобу ґрунтується на даних доказової медицини та враховує можливість здійснення нейропротекторного ефекту, який чинить препарат праміпексол. На тваринних моделях (примати) *in vivo* було показано, що праміпексол частково запобігає ураженню нейронів чорної субстанції в моделі індукування нейротоксичності (Iravani et al., 2006). У пацієнтів із ранніми стадіями ХП, які спочатку лікувалися праміпексолом, було продемонстроване менше поглинання маркера дегенерації дофамінових нейронів порівняно з тими, хто отримував леводопу протягом 46 місяців (Parkinson Study Group Investigators, 2002).

Практичний досвід лікування хворих дозволяє стверджувати, що з часом прогресування ХП зменшується терапевтичне вікно впливу леводопи на паркінсонічні прояви. Натомість лікування праміпексолом та іншими агоністами дофамінових рецепторів (Poewe, 2012):

- запобігає феномену зношування порівняно з терапією леводопу;
- знижує ризик розвитку дискінезій;
- неопосередковано стимулює дофамінові рецептори;
- не потребує метаболічної конверсії до дофаміну;
- повністю незалежне від різних метаболічних шляхів, не залучає до взаємодії катехол-О-метилтрансферазу, моноаміноксидазу;
- не залежить від пресинаптичного зберігання в дофамінергічних терміналях;
- характеризується довгим періодом напіврозпаду, більшим часом стимуляції дофамінових рецепторів;
- специфічним для дофамінових рецепторів субтипом (D₂/D₃), який рідше викликає дискінезії порівнянні з D₁-рецепторною активністю.

Неерготамінові агоністи дофаміну (зокрема праміпексол) – перша лінія терапії ХП з раннім початком, оскільки при їх застосуванні мають місце поліпшення контролю моторних симптомів на декілька років та низький ризик моторних ускладнень. Також таке лікування відстрочує застосування леводопи та пов'язаних із нею моторних ускладнень. До того ж праміпексол здатний редукувати депресивну симптоматику, потенційно модифікує клінічну прогресію ХП та має сприятливий профіль переносимості (Yamamoto et al., 2008; Barone et al., 2009).

Комбіноване використання агоністів дофамінових рецепторів та леводопи дозволяє знизити дозу леводопи, зменшити виразність моторних флуктуацій, поліпшити та подовжити період «увімкнення» (Weintraub et al., 2008; Barone et al., 2009).

Беззаперечним є покращення дотримання режиму терапії у разі приймання препаратів один раз на добу порівняно з ліками, котрі призначають для частішого застосування (Grosset et al., 2009). Саме тому в межах плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження було встановлено, що більшість (85%) пацієнтів можуть перейти із використання праміпексолу швидкого вивільнення (IR) на праміпексол пролонгованої дії (XR) в однаковій добовій дозі без необхідності адаптації – співвідношення становить 1:1 мг (Rascol et al., 2009).

Професорка зауважила, що переваги праміпексолу XR були вивчені у численних клінічних дослідженнях, що дозволило сформулювати низку висновків:

1. Внаслідок порівняння праміпексолу XR, IR та плацебо в межах 33-тижневого дослідження у 523 пацієнтів на четвертому тижні лікування праміпексолом XR було виявлене поліпшення моторних симптомів та показників щоденної активності в осіб із ранньою стадією ХП (Hauser et al., 2009).
2. Порівняння праміпексолу XR, IR та плацебо у випробуванні за участю 507 пацієнтів із пізньою стадією ХП, що приймали леводопу та скаржилися на флуктуації, вже на четвертому тижні лікування дозволило виявити поліпшення моторних симптомів та показників щоденної активності на тлі використання праміпексолу XR (Schipira et al., 2011).
3. Праміпексол XR забезпечував безперервне постачання дофаміну протягом доби після одноразового приймання, що радикально відрізняє праміпексол XR від праміпексолу IR, який потребує застосування 3 р/добу, причому спостерігаються три нефізіологічних піки вмісту дофаміну (Antonioni et al., 2011).
4. Достовірно встановлено вплив праміпексолу на тремор при ХП під час 12-тижневого дослідження за участю 84 хворих на ХП (рання та пізня стадії) із резистентним тремором (Pogarell et al., 2002).
5. У низці досліджень показано позитивний вплив праміпексолу на прояви депресії (Левін, 2008).
6. Додавання праміпексолу до леводопи суттєво знижує частоту розвитку депресії та ангедонії у пацієнтів із ХП (Lemke et al., 2014). Праміпексол зменшує середню виразність депресивної симптоматики в осіб із ХП на рівні, подібному до дії антидепресанту сертраліну (Barone et al., 2012).

Особливості переходу із праміпексолу негайного вивільнення до форми пролонгованого вивільнення представлені в таблиці.

Підсумовуючи, доповідачка зазначила, що праміпексол XR потребує використання один раз на добу, що підвищує прихильність до терапії, забезпечує стабільну концентрацію та безперервну дофамінергічну дію протягом 24 год. Праміпекс XR виробляється в Європі (Іспанія), характеризується підтвердженою біоеквівалентністю з оригінальним праміпексолом та представлений у двох дозуваннях: 0,75 і 1,5 мг, що забезпечує зручне титрування. Перехід із праміпексолу негайного вивільнення на праміпексол пролонгованої форми відбувається одномоментно, без необхідності адаптувати дозу (співвідношення 1:1 мг). Доведено, що терапія праміпексолом XR є ефективною стосовно основних симптомів на ранніх і пізніх стадіях ХП, що значно розширює коло потенційних пацієнтів.

Підготувала **Маргарита Марчук**

UA-PRAM-PUB-062021-028



Поверни
ВІЛЬНИЙ РУХ у життя

Праміпекс 1,0 мг

Праміпекс 0,25 мг

Праміпекс XR 1,5 мг

Праміпекс XR 0,75 мг

ПРАМІПЕКС

ПРАМІПЕКС® XR

ПРАМІПЕКСОЛ

■ Доведена ефективність на ранніх і пізніх стадіях хвороби Паркінсона¹

■ Праміпекс® XR - зручний в застосуванні, 1 раз на добу²

■ Праміпекс®XR - вироблено в Європі (Нормон, Іспанія)²

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПРАМІПЕКС® XR

Діюча речовина, праміпексол: 1 таблетка пролонгованої дії містить 0,75 мг праміпексолу дигідроклориду моногідрату, що еквівалентно праміпексолу 0,52 мг або 1,5 мг праміпексолу дигідроклориду моногідрату, що еквівалентно праміпексолу 1,05 мг. Лікарська форма, Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група, Дофамінергічні засоби, Агоністи дофаміну. Код АТХ N04B C05. Фармакологічні властивості, Праміпексол є агоністом дофаміну, що з високою селективністю і специфічністю зв'язується з підтипом дофамінових рецепторів D2; серед них він має переважну схожість з рецепторами D3, а також повну притаманну їм активність. Праміпексол поглинає порушення моторної функції, власної хвороби Паркінсона, шляхом стимуляції дофамінових рецепторів у м'язостомі тїлі. У ході досліджень, проведених за участю здорових добровольців, спостерігалося дозозалежне зниження рівня пролактину. Показання, Лікування симптомів ідиопатичної хвороби Паркінсона, як монотерапія (без леводопи), так і в комбінації з леводопою, протягом періоду застосування. Також для лікування пізніх стадій, коли ефект леводопи послаблюється або стає нестійким, а також спостерігаються колювання терапевтичного ефекту (феномен «включення-виключення»). Протипоказання, Підвищена чутливість до компонентів препарату. Побічні реакції, Безсоння, галюцинації, порушення сну, сплутаність свідомості, симптоми розладу контролю над споживанням та компульсивна поведінка, сонливість, запаморочення, дискінезія, головний біль, порушення зору, включачи диплопію, нечіткість зору і погіршення гостроти зору, артеріальна гіпотензія, нудота, запор, блювання, підвищена втомированість, периферичні набряки, зменшення маси тіла, включачи зникнення апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску, За рецептом. Р.П. МОЗ України: №4/15481/01/01 УА/15481/01/02. Наказ МОЗ України від 04.10.2016 № 1037. Виробник: Лабораторієс Нормон, С.А. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. 1. Stowe R.L. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008(2). 2. Інструкція для медичного застосування Праміпекс XR, Р.П. МОЗ України №4/15481/01/01, №4/15481/01/02; Наказ МОЗ України № 2293 від 14.11.2019

Швейцарські стандарти якості

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | Бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна

Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Здоров'я України

35

Дослідження ефективності та безпеки сатралізумабу при лікуванні хвороб спектра оптиконевромієліту

Хвороби спектра оптиконевромієліту (ХСОНМ) – автоімунні неврологічні розлади, ймовірна поширеність яких у світі становить 1,22 на 100 тис. людей. Вони характеризуються запальним ураженням зорового нерва, спинного, головного мозку і стовбура мозку. ХСОНМ спричиняють розвиток потенційно тяжких моторних та сенсорних розладів, порушення зору, параліч, втрату чутливості, дисфункцію сечового міхура, біль, втому та інші виснажливі симптоми. Ключовими пріоритетами при веденні пацієнтів із цими розладами є запобігання виникненню рецидивів та зменшення впливу симптомів. Терапевтичні стратегії здебільшого ґрунтуються на використанні різних імуносупресантів, однак їх ефективність при ХСОНМ не було встановлено у дослідженнях III фази. Пропонуємо до вашої уваги огляд досліджень ефективності та безпеки сатралізумабу при лікуванні осіб із ХСОНМ, публікації про які були розміщені у виданнях The New England Journal of Medicine (2019; 381: 2114–2124) та The Lancet Neurology (2020; 19: 402–412).

ХСОНМ відрізняються від розсіяного склерозу (РС), способи терапії якого мають обмежену ефективність для осіб із цими неврологічними розладами, а в деяких випадках навіть шкідливі (Kessler et al., 2016; Kowarik et al., 2014). Однак часто у пацієнтів із ХСОНМ спершу діагностують саме РС (Williamson et al., 2018). Це призводить до призначення невідповідного лікування та підвищує ризик інвалідизації внаслідок нелікованих нападів. Саме тому рання й точна діагностика є надважливою (Kleiter, Gold, 2016).

ХСОНМ характеризується наявністю у більшості пацієнтів високоспецифічних сироваткових антитіл проти білка сімейства водних каналів аквапорину-4 (AQP4) – AQP4-імуноглобулінів G (AQP4-IgG), для яких характерний патогенний потенціал (Sep lveda et al., 2016). AQP4-IgG є ключовим діагностичним маркером цього розладу і не виявляється при інших демієлінізуювальних хворобах. Понад дві третини пацієнтів, які відповідають клінічним критеріям ХСОНМ, є AQP4-IgG-серопозитивними, але деякі – AQP4-IgG-серонегативні (Wingerchuk et al., 2015; Sepulveda et al., 2016). Серонегативних хворих за клінічними проявами неможливо відрізнити від серопозитивних (Weinshenker, Wingerchuk, 2017).

У патогенезі ХСОНМ значну роль відіграє інтерлейкін-6 (ІЛ-6) (Uzawa et al., 2010). Рівень ІЛ-6 у спинномозковій рідині хворих на ХСОНМ підвищений порівняно з пацієнтами із РС або незапальними неврологічними розладами. Під час рецидивів ХСОНМ концентрація ІЛ-6 у сироватці крові та лікворі також зростає (Barros et al., 2016; Matsushita et al., 2013). ІЛ-6 спричиняє диференціювання наївних Т-клітин у прозапальні хелперні Т-клітини 17-го типу. Разом з ІЛ-6 вони стимулюють диференціювання В-клітин у плазмобласти, що продукують AQP4-IgG (Lin et al., 2016; Chihara et al., 2011). ІЛ-6 також підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єра, що полегшує потрапляння AQP4-IgG та прозапальних клітин у ЦНС, де ІЛ-6, секретований активованими астроцитами, може напряму пошкоджувати олігодендроцити та аксони. Це призводить до демієлінізації та неврологічного дефіциту (Takeshita et al., 2016; Papadopoulos et al., 2014).

Імуносупресанти застосовують поза зареєстрованими показаннями для профілактики та лікування гострих рецидивів у пацієнтів із ХСОНМ (Weinshenker, Wingerchuk, 2017; Kleiter, Gold, 2016). Сатралізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло для підшкірного введення, націлене на рецептор ІЛ-6. Сатралізумаб зв'язується з розчинними рецепторами до ІЛ-6 на мембрані та запобігає його

приєднанню, що приводить до блокування шляхів передачі опосередкованого ІЛ-6 сигналу, залучених у процесі запалення (Reichert, 2017; Schett, 2018). На відміну від звичайних антитіл до рецептора ІЛ-6, сатралізумаб був розроблений таким чином, щоб дисоціювати від антигену шляхом рН-залежного зв'язування та вивільнятися у кровотік для повторного зв'язування антигену. Це забезпечує подовжений період напіввиведення препарату в плазмі (Igawa et al., 2010).

Однак автори зазначають, що ефективність сатралізумабу як ад'ювантної терапії при застосуванні імуносупресантів у пацієнтів із ХСОНМ до кінця незрозуміла. У цьому контексті T. Yamamura et al. (2019) провели рандомізоване контрольоване дослідження ефективності сатралізумабу, застосовуваного на додаток до лікування імуносупресантами у пацієнтів із ХСОНМ.

Дослідження ефективності сатралізумабу в пацієнтів із ХСОНМ

Матеріали й методи

Дизайн дослідження та критерії включення/виключення

Міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази з подальшим додатковим періодом із відкритим дизайном було присвячене вивченню ефективності сатралізумабу як ад'ювантної терапії при застосуванні імуносупресантів. У дослідженні було включено 83 пацієнти віком від 12 до 74 років із 34 медичних центрів 11 країн, які мали AQP4-IgG-серопозитивний або AQP4-IgG-серонегативний оптиконевромієліт (ОНМ) відповідно до встановлених критеріїв або ж виявлений під час скринінгу AQP4-IgG-серопозитивний ХСОНМ з ідіопатичними одноразовими чи повторними епізодами подовжнього поширеного поперечного мієліту (≥ 3 ураження хребетного сегмента спинного мозку за даними магнітно-резонансної томографії [MPT]) чи рецидивним або одночасним невритом зорового нерва обох очей (Wingerchuk et al., 2007). Кількість AQP4-IgG-серонегативних хворих становила приблизно 30% від загальної популяції учасників.

Критерії включення: наявність принаймні двох рецидивів упродовж двох років до скринінгу, з яких щонайменше один стався за попередні 12 місяців. Також учасники мали показник за розширеною шкалою ступеня інвалідизації (EDSS) від 0 до 6,5 бала (діапазон шкали від 0 до 10, де 0 означає відсутність інвалідності, а 10 – смерть). Доза препаратів дозволеного базового лікування повинна була залишатися стабільною протягом восьми тижнів до початку спостереження.

Критерії виключення: попереднє лікування будь-яким препаратом, націленим на ІЛ-6, алемтузумабом; опромінення всього тіла або трансплантація кісткового мозку; використання екулізумабу, беміумабу або хворобомодифікуювальних засобів із приводу РС протягом шести місяців до початку випробування; застосування анти-CD20-моноклональних антитіл, кладрибіну або мітоксантрону впродовж двох років до включення у дослідження.

Характеристики пацієнтів в обох групах на вихідному рівні були зіставними. Учасників випадковим чином розподілили на групи у співвідношенні 1:1 для отримання сатралізумабу в дозі 120 мг (n=41) або плацебо (n=42) підшкірно на 0, 2 і 4-му тижнях та надалі кожні 4 тижні протягом додаткового періоду дослідження з відкритим дизайном. Сатралізумаб вводили всім хворим з однаковими інтервалами під час відкритого розширеного дослідження. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Протягом подвійного сліпого періоду пацієнти могли продовжувати базове лікування на додаток до досліджуваного препарату. Застосування анти-CD20-моноклональних антитіл, зокрема ритуксимабу, було заборонене під час дослідження та за 6 місяців до початку. Не можна було також збільшувати дозування або змінювати базове лікування, але дозволялося зменшувати дозу з міркувань безпеки. Упродовж додаткового дослідження з відкритим дизайном пацієнти отримували сатралізумаб із/без базової терапії; було дозволене внесення змін або припинення базового лікування.

Кінцеві точки

Основною кінцевою точкою ефективності був перший рецидив у періоді з подвійним сліпим дизайном при аналізі часу до події. Симптоми мали бути пов'язані з ОНМ (або ХСОНМ), зберігатися понад 24 год і не корелювати з такими клінічними факторами, як лихоманка, інфекція, травми, зміна настрою або побічні реакції на ліки.

Ключовими вторинними кінцевими точками ефективності були зміни від вихідного рівня до 24-го тижня показників за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) щодо болю та за опитувальником для оцінки функціонального стану при лікуванні хронічних захворювань, пункт щодо стомлюваності (FACIT-F) (Araki et al., 2012). Додатковими вторинними кінцевими точками були: зміни показників від вихідного рівня до 24-го тижня за коротким опитувальником з оцінки стану здоров'я (SF-36), європейським опитувальником для оцінки якості життя (EQ-5D), модифікованою шкалою Ренкіна (MRS), EDSS; частка пацієнтів

без рецидивів тощо. Аналіз результатів безпеки включав частоту й тяжкість побічних, зокрема серйозних, ефектів.

Статистичний аналіз

Аналізи ефективності базувалися на популяції пацієнтів, яким було призначене лікування (ITT-популяція), та подієвому дизайні (event-driven design). Первинний аналіз проводили після виникнення 26 рецидивів, визначених протоколом. Застосовували двобічний лог-ранговий тест та криву Каплана – Мейєра для оцінки розподілу часу до першого рецидиву. Ефект лікування виражався із застосуванням відносного ризику (ВР) та 95% довірчого інтервалу (ДІ) за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса. Для визначення розподілу часу до першого рецидиву використовували кінцеві точки ефективності (частка пацієнтів без рецидиву із 95% ДІ) з 24-тижневими інтервалами. Зміни у ключових вторинних кінцевих точках (оцінку болю за ВАШ та FACIT-F) аналізували за допомогою методу коваріаційного аналізу.

Результати

Ефективність

Середня тривалість лікування протягом періоду з подвійним сліпим дизайном становила 107,4 та 32,5 тижня у групах сатралізумабу й плацебо відповідно. Середня тривалість терапії для всіх хворих, які отримували сатралізумаб протягом основного та додаткового періодів, становила 143,1 тижня.

Загалом у 20% пацієнтів, які отримували сатралізумаб, спостерігався рецидив, порівняно з 43% учасників групи плацебо (рис. А). Частка пацієнтів без рецидивів у групах сатралізумабу й плацебо на 48-му тижні становила 89 та 66%, а на 96-му тижні – 78 та 59% відповідно. Перша основна вторинна кінцева точка (скорегована середня різниця між групами щодо зміни показника болю за ВАШ від вихідного рівня до 24-го тижня) не була значущою (різниця 4,08; 95% ДІ від -8,44 до 16,61). Друга основна вторинна кінцева точка (різниця між групами щодо середньої зміни показника за FACIT-F від початку і до 24-го тижня) становила -3,10 (95% ДІ від -8,38 до 2,18). Середньорічні частоти рецидивів протягом періоду з подвійним сліпим дизайном становили 0,11 (95% ДІ 0,05–0,21) у групі сатралізумабу та 0,32 (95% ДІ 0,19–0,51) у групі плацебо.

Рецидив спостерігався в 11% AQP4-IgG-серопозитивних хворих (з ОНМ або ХСОНМ) групи сатралізумабу та в 43% пацієнтів, які отримували плацебо (ВР 0,21; 95% ДІ 0,06–0,75) (рис. Б). Серед AQP4-IgG-серонегативних пацієнтів (лише з ОНМ) рецидив мав місце у 36% при лікуванні сатралізумабом порівняно з 43% у групі плацебо (ВР 0,66; 95% ДІ 0,20–2,24) (рис. В).

Безпека

Тривалість впливу досліджуваних препаратів протягом основного періоду (подвійний сліпий дизайн) відрізнялася між групами через менший час до рецидиву та більшу кількість випадків вибування з дослідження у групі плацебо.

Упродовж цього періоду 37 пацієнтів у групі сатраліумабу та 40 у групі плацебо мали принаймні одне несприятливе явище. Загалом кількість подій у групах (на 100 пацієнто-років, включно з серйозними побічними явищами та інфекціями) була однаковою. Не спостерігалось жодного летального випадку чи анафілактичних реакцій протягом основного періоду або 126 тижнів терапії сатраліумабом. Реакції, пов'язані з ін'єкціями, були частішими у групі сатраліумабу, ніж плацебо, але жоден пацієнт не припинив через це застосовувати препарат. Профіль безпеки зазвичай був подібним у всіх вікових групах.

Три пацієнти припинили лікування сатраліумабом через несприятливі явища в основному періоді порівняно з п'ятьма у групі плацебо. Серед 65 пацієнтів, яких оцінювали упродовж обох періодів, шість хворих, які отримували сатраліумаб, припинили дослідження через побічні реакції.

Висновки

У дослідженні Т. Yamamura et al. (2019) застосування націленого на мембранозв'язані та розчинні рецептори ІЛ-6 препарату моноклональних антитіл сатраліумабу, який додавали до стабільного базового імуносупресивного лікування, сприяло подовженню

періоду до настання рецидиву порівняно із плацебо. Цей висновок підтверджує роль опосередкованих ІЛ-6 ефектів у патофізіології ХСОНМ. Зокрема, терапія сатраліумабом сприяла нижчому, ніж приймання плацебо, ризику рецидиву для AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів; однак доказів подібної дії у підгрупі AQP4-IgG-серонегативних пацієнтів бракує (можливо, через невелику вибірку хворих).

Таким чином, у підлітків та дорослих пацієнтів із ХСОНМ, що отримували базове лікування імуносупресантами, сатраліумаб як ад'ювантний засіб сприяв нижчому ризику рецидиву порівняно з плацебо. На думку авторів,

необхідні триваліші та масштабніші дослідження, щоб визначити дієвість, тривалість ефекту та безпеку сатраліумабу, зокрема порівняно з іншими методами терапії ХСОНМ.

Оцінка ефективності та безпеки монотерапії сатраліумабом у пацієнтів із ХСОНМ

Матеріали й методи

Дизайн дослідження та критерії включення/виключення

У дослідженні SAKuraSky сатраліумаб знижував ризик рецидиву ХСОНМ при додаванні до базових імуносупресантів (Yamamura et al., 2019). А. Traboulsee (2020) провели рандомізоване випробування III фази SAKuraStar, щоб оцінити ефективність та безпеку монотерапії сатраліумабом порівняно із плацебо у дорослих хворих на ХСОНМ.

SAKuraStar – багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази з додатковим періодом із відкритим дизайном, у якому вивчали монотерапію сатраліумабом. Дослідження проводили у 44 дослідних і медичних центрах 13 країн, зокрема в Україні. Загалом було включено 168 пацієнтів віком від 18 до 74 років із AQP4-IgG-серопозитивним або AQP4-IgG-серонегативним ОНМ або AQP4IgG-серопозитивним ХСОНМ з одиничними чи повторюваними епізодами пошкодження поширеного поперечного мієліту (≥ 3 ураження хребетного сегмента спинного мозку за даними МРТ) або неврити зорового нерва. Кількість AQP4-IgG-серонегативних хворих становила приблизно 30% від загальної популяції учасників.

Критерії включення: клінічне підтвердження у пацієнтів щонайменше однієї задокументованої атаки за 12 місяців до скринінгу та оцінка $\leq 6,5$ бала за шкалою EDSS.

Критерії виключення: клінічний рецидив за ≤ 30 днів до початку дослідження; будь-яке попереднє лікування націленим на ІЛ-6 препаратом; використання алемтузумабу; загальне опромінення тіла або трансплантація кісткового мозку; терапія із приводу РС анти-CD20-моноклональними антитілами, екулізумабом або іншим хворобомодифікуючим засобом протягом останніх шести місяців; застосування за останні два роки поверхневого глікопротеїну анти-CD4-клітин, кладрибіну, циклофосфаміду або мітоксантрону; лікування будь-яким іншим досліджуваним препаратом протягом трьох місяців до вихідного етапу.

Пацієнти з рецидивом та ті, хто не мав його на момент завершення подвійного сліпого дослідження, взяли участь у додатковому дослідженні з відкритим дизайном. Усі хворі надали письмову інформовану згоду на участь.

Учасників випадковим чином розподілили на групи у співвідношенні 2:1 для отримання сатраліумабу ($n=63$) в дозі 120 мг або плацебо ($n=32$) підшкірно на 0, 2 та 4-му тижнях, а надалі – кожні чотири тижні впродовж періоду випробування з подвійним сліпим дизайном, який закінчився через 1,5 року після випадкового розподілу останнього включеного у дослідження пацієнта. Сатраліумаб вводили за такою ж схемою протягом додаткового відкритого періоду.

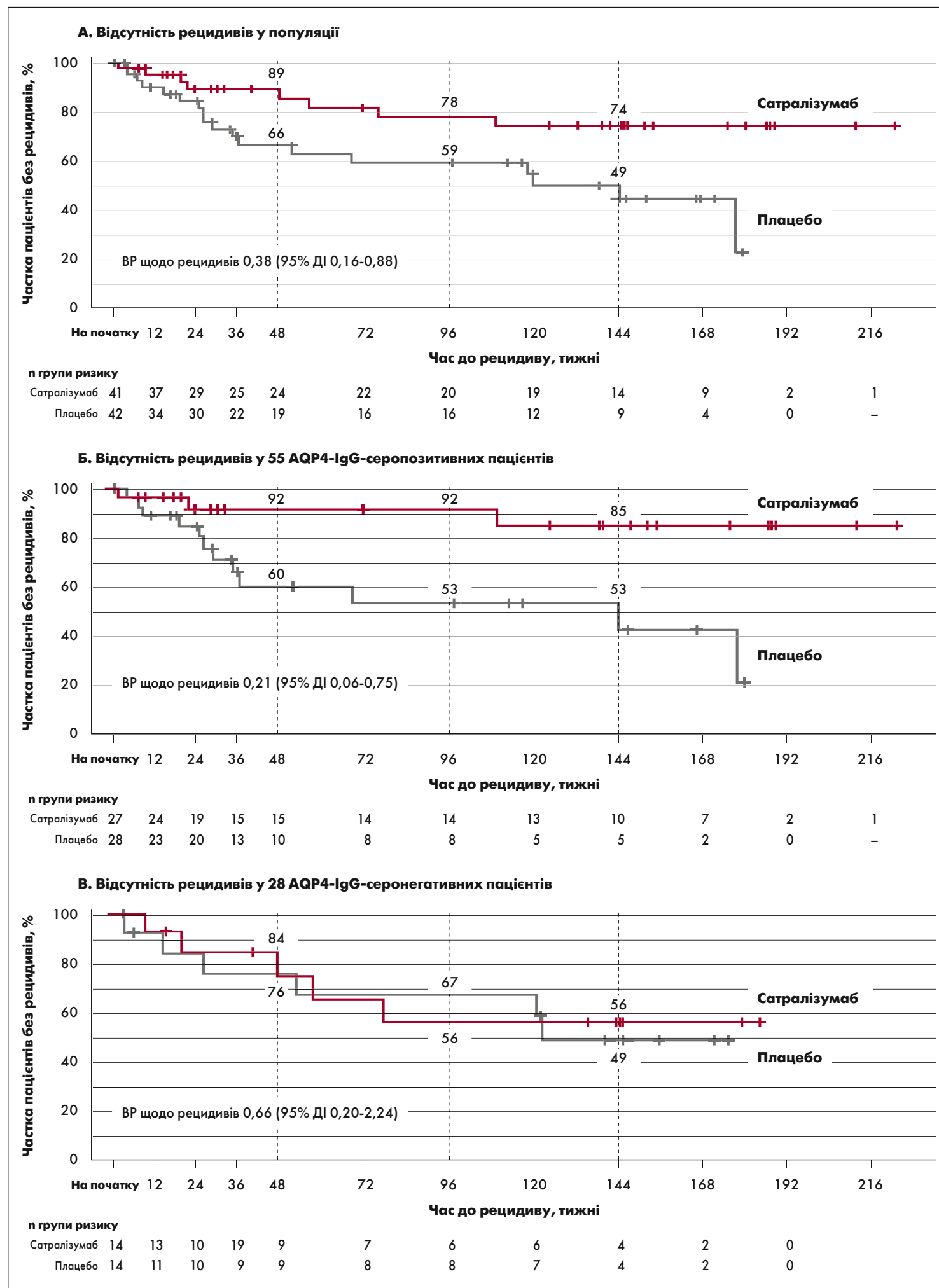


Рисунок. Час до першого рецидиву протягом періоду з подвійним сліпим дизайном у загальній когорті хворих, підгрупах AQP4-IgG-серопозитивних та AQP4-IgG-серонегативних пацієнтів

Примітки: Аналізи базувалися на ІТТ-популяції. Цифри біля пунктирних ліній вказують на частки (%) пацієнтів у кожній групі, які не мали рецидивів на 48, 96 та 144-му тижнях. Позначки вказують на цензуровані (неповні) дані.

Закінчення на наст. стор.

Під час дослідження було заборонене застосування імуносупресантів (як-то азатіоприн, мофетилу мікофенолат), кортикостероїдів та внутрішньовенного імуноглобуліну, окрім як у межах допоміжної резервної терапії; імпульсні внутрішньовенні кортикостероїди були дозволені у разі рецидивів, а анальгетики — для знеболення.

Групи були зіставними за даними історій хвороб та вихідними характеристиками, крім розподілу за статтю (загалом 77 жінок [81%]; у групі сатраліумабу — 46 [73%], у групі плацебо — 31 [97]). Середні показники болю та стомлюваності на початку дослідження були низькими в обох групах.

Кінцеві точки

Основною первинною кінцевою точкою був час до першого рецидиву в подвійному сліпому періоді. Симптоми мали бути пов'язані з ХСОНМ, зберігатися більш як 24 год і не корелювати з такими клінічними факторами, як лихоманка, інфекція, травми, зміна настрою або побічні реакції на ліки. Ключовими вторинними кінцевими точками були зміни показника болю за ВАШ та втоми за FACIT-F від початку дослідження до 24-го тижня (Webster et al., 2003). Додатковими вторинними результатами були: частка хворих без рецидивів, річна частота рецидивів та зміна показників

від вихідного рівня з 24-тижневим інтервалом за такими інструментами, як: SF-36, EQ-5D, MRS, EDSS, таблиця Снеллена, низькоконтрастна таблиця Слоуна для визначення гостроти зору тощо.

Оцінка безпеки включала моніторинг та реєстрацію побічних явищ, зокрема тяжких, інфекцій (серйозних та умовно-патогенних), анафілактичних реакцій і наслідків, пов'язаних з ін'єкціями.

Статистичний аналіз

Аналіз ефективності був оснований на ІТТ-популяції. Первинний аналіз проводили щодо найбільш раннього із 44 рецидивів, визначених протоколом, або через 1,5 року після випадкового розподілу останнього пацієнта. Для оцінки розподілу часу до першого рецидиву в кожній групі використовували метод Каплана — Мейєра. Час без рецидивів (із 95% ДІ) та ВР кожні 24 тижні слугували для опису розподілу часу до першого епізоду. Також застосовували двобічний лог-ранговий тест, стратифікований щодо попередньої терапії для запобігання рецидиву ХСОНМ та характеру останнього епізоду за рік до скринінгу. Ефект лікування виражали як ВР та 95% ДІ за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса. Метод ANCOVA використовували для двох ключових вторинних аналізів із включенням групи лікування як фіксованого ефекту з базовими вимірами та факторами стратифікації як коваріатами.

Також за допомогою ANCOVA проводили аналіз чутливості ключових вторинних кінцевих точок.

Результати

Ефективність

Середня тривалість лікування у подвійному сліпому дослідженні становила 92,3 тижня у групі сатраліумабу та 54,6 тижня — плацебо. Середня тривалість терапії для всіх пацієнтів, які отримували сатраліумаб протягом основного (з подвійним сліпим дизайном) та додаткового (з відкритим дизайном) періодів, була 95,9 тижня.

Загалом в основному періоді спостерігалось 35 рецидивів: у 30% хворих, які отримували сатраліумаб, та у 50% у групі плацебо. У пацієнтів групи плацебо спостерігалися менший час до рецидиву та вища частота вибування з дослідження, ніж при лікуванні сатраліумабом. У 76% учасників групи сатраліумабу не було рецидивів через 48 тижнів та у 72% — через 96 тижнів порівняно з 62 і 51% групи плацебо відповідно.

У 22% AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів, які отримували сатраліумаб, спостерігався рецидив, у групі плацебо — в 57%. Також у цій підгрупі у 83% хворих, що отримували сатраліумаб, до 48-го тижня і у 77% — до 96-го тижня не було рецидивів порівняно з 55 та 41% відповідно у тих, хто отримував плацебо. У 46% AQP4-IgG-серонегативних пацієнтів при терапії сатраліумабом було виявлено

рецидив, у групі плацебо — в 33%. Окрім того, у даній підгрупі в 63% пацієнтів групи сатраліумабу та в 78% учасників групи плацебо не було рецидиву як на 48-му, так і на 96-му тижнях.

Що ж до ключових вторинних кінцевих точок, то скорегована середня зміна оцінки болю за ВАШ від вихідного рівня суттєво не відрізнялася між двома групами (різниця 3,21, ДІ від -5,09 до 11,52). Різниця між групами щодо зміни середнього бала для стомлюваності за FACIT-F від вихідного рівня до 24-го тижня становила 2,11 (ДІ від -1,01 до 5,22). Результати додаткових вторинних кінцевих точок наведені в таблиці.

Безпека

Частота несприятливих явищ становила 473,9 та 495,2 події на 100 пацієнтороків у групах сатраліумабу і плацебо відповідно, а поширеність серйозних побічних ефектів була зіставною між групами. По одному хворому в кожній групі відмовилися від лікування (на 271-й та 202-й день у групах плацебо і сатраліумабу відповідно) через побічну дію. Найчастіше повідомлялося про інфекції сечовивідних та верхніх дихальних шляхів. Більшість несприятливих реакцій були легкої та помірної інтенсивності. Тяжкі побічні ефекти у групі сатраліумабу дослідники вважали не пов'язаними з препаратом; жоден із них не призвів до припинення терапії, за винятком одного випадку пневмонії. Загальний рівень інфекцій, зокрема серйозних, а також частота реакцій, пов'язаних з ін'єкціями, були зіставними між групами. При лікуванні сатраліумабом не зафіксовано жодного випадку опортуністичних інфекцій, анафілактичних реакцій чи смерті.

Висновки

У попередніх доклінічних та клінічних дослідженнях було доведено можливу роль ІЛ-6 у патофізіології ХСОНМ (Uzawa et al., 2010; Papadopoulos et al., 2014). У дослідженні ІІІ фази SakuraSky в пацієнтів із ХСОНМ показано, що сатраліумаб як ад'ювантний засіб, доданий до базового лікування імуносупресантами, знижував ризик рецидиву на 62%. У дослідженні ІІІ фази SakuraStar A. Traboulsee et al. (2020) продемонстрували, що у хворих на ХСОНМ, які отримували монотерапію сатраліумабом, також мало місце відстрочення та значуще зниження частоти рецидивів порівняно із учасниками, що отримували плацебо, особливо у AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів. Окрім того, сатраліумаб добре переносився пацієнтами. Профіль безпеки препарату в режимі монотерапії був подібним до того, що спостерігався при застосуванні сатраліумабу як ад'ювантного засобу при проведенні базового імуносупресивного лікування (Yamamura et al., 2019).

Таким чином, отримані позитивні результати дозволяють стверджувати, що терапія сатраліумабом є перспективним варіантом лікування осіб із ХСОНМ. На думку авторів, подальший аналіз даних цього випробування та майбутніх досліджень ефективності сатраліумабу дозволить отримати додаткові докази щодо дієвості та довгострокової безпеки сатраліумабу в пацієнтів із ХСОНМ.

Підготувала Олена Коробка

Таблиця. Кінцеві точки дослідження для ІТТ-популяції					
	Група сатраліумабу		Група плацебо		Різниця (95% ДІ)
	Пацієнти (n=63)	Зміни від вихідного рівня (95% ДІ)	Пацієнти (n=32)	Зміни від вихідного рівня (95% ДІ)	
Первинні кінцеві точки					
Рецидив відповідно до протоколу	19 (30%)	–	16 (50%)	–	ВР 0,45 (0,23-0,89); p=0,018
Вторинні кінцеві точки					
Середній бал за ВАШ на 24-му тижні ^{1,2}	62	-2,74 (від -11,20 до 5,73)	32	-5,95 (від -15,55 до 3,65)	3, 21 (від -5,09 до 11,52); p=0,44
Середній бал за FACIT-F на 24-му тижні ^{1,3}	62	5,71 (2,51-8,91)	32	3,60 (від -0,01 до 7,22)	2,11 (від -1,01 до 5,22)
Річна частота рецидивів ⁴	63	0,17 (0,10-0,26) ⁴	32	0,41 (0,24-0,67) ⁴	0,41 (0,21-0,79)
Середній бал за SF-36 на 24-му тижні					
Фізичний компонент, сумарний бал	54	2,54 (0,26-4,82)	20	3,59 (0,63-6,55)	–
Психічний компонент, сумарний бал	54	4,84 (1,54-8,13)	20	1,39 (від -2,86 до 5,65)	–
Фізичне функціонування	54	3,59 (0,86-6,31)	20	4,24 (1,02-7,46)	–
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	54	4,31 (0,97-7,64)	20	4,89 (0,64-9,14)	–
Інтенсивність болю	54	0,90 (від -2,40 до 4,20)	20	0,43 (від -3,66 до 4,51)	–
Загальний стан здоров'я	54	3,24 (від -0,07 до 6,54)	20	2,69 (від -1,23 до 6,61)	–
Життєва активність	54	5,81 (2,33-9,28)	20	3,35 (від -1,05 до 7,75)	–
Соціальне функціонування	54	4,89 (1,05-8,73)	20	4,60 (від -0,32 до 9,52)	–
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	54	5,08 (0,98-9,18)	20	0,98 (від -4,44 до 6,39)	–
Психологічний компонент здоров'я	54	3,56 (0,82-6,30)	20	2,07 (від -1,51 до 5,64)	–
Середній бал за EQ-5D на 24-му тижні	54	0,03 (від -0,03 до 0,10)	20	0,04 (від -0,05 до 0,12)	–
Середній бал за тестом оцінки часу проходження 7,62 метра на 24-му тижні ⁵	53	0,0004 (від -0,0118 до 0,0127)	19	0,0006 (від -0,0137 до 0,0150)	–
Середній бал за MRS на 24-му тижні	54	-0,03 (від -0,29 до 0,23)	19	-0,19 (від -0,52 до 0,13)	–
Середній бал за опитувальником Заріта щодо тягаря на 24-му тижні	4	-6,24 (від -31,78 до 19,29)	6	-3,61 (від -19,47 до 12,25)	–
Середній бал за EDSS на 24-му тижні	53	-0,34 (від -0,62 до -0,05)	20	-0,17 (від -0,52 до 0,19)	–
Показник за таблицею Снеллена на 24-му тижні ⁶					
Для правого ока	53	0,01 (від -0,15 до 0,17)	20	-0,10 (від -0,32 до 0,12)	–
Для лівого ока	53	0,04 (від -0,19 до 0,27)	20	-0,10 (від -0,32 до 0,12)	–
Показник за низькоконтрастною літерною таблицею Слоуна					
100% таблиця	49	0,6 (від -3,8 до 5,1)	19	-0,4 (від -4,8 до 4,0)	–
2,5% таблиця	49	4,2 (від -1,7 до 10,1)	19	0,7 (від -5,4 до 6,7)	–
1,25% таблиця	49	-1,4 (від -6,4 до 3,7)	19	-4,0 (від -9,7 до 1,7)	–
Примітки: Дані представлені як n (%) або n (95% ДІ), якщо не вказано інше. ¹ Вихідні показники за ВАШ та FACIT-F були недоступні для 1 пацієнта у групі сатраліумабу. ² Оцінку за ВАШ через 24 тижні було визначено для 10 хворих у групі сатраліумабу та 12 – у групі плацебо. ³ Оцінку втоми за FACIT-F через 24 тижні було визначено для 9 пацієнтів у групі сатраліумабу та 12 – у групі плацебо. ⁴ Річна частота не відрізняється від вихідної. ⁵ Швидкість обчислюється як число 1, поділене на час 7,62-метрової ходьби (с). ⁶ Показники є скорегованими середніми на основі аналізу повторних вимірювань відповідно до моделі зі змішаним ефектом; позитивні цифри вказують на поліпшення зору. Результати таблиці Снеллена були перетворені на цифри logMAR, представлені як скорегована середня зміна тестової відстані, яку поділено на розмір літер, виражена як десятковий дріб. Низькоконтрастні показники літерної таблиці Слоуна представлені як середня кількість літер, правильно прочитаних із відстані 2 м при високому (100%), 2,5% та 1,25% рівнях контрасту.					

Мелоксикам як препарат вибору в пацієнтів з остеоартритом та загостренням суглобового синдрому при COVID-19

У березні 2021 р. відбувся II Міжнародний конгрес «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини». Захід був присвячений обговоренню сучасних підходів до діагностики та лікування найпоширеніших захворювань. Основні стратегії у менеджменті пацієнтів з остеоартритом (ОА) в умовах пандемії COVID-19 висвітлює Мар'яна Миколаївна Селюк, к. мед. н., професорка кафедри терапії Української військово-медичної академії (м. Київ).

Біль у суглобах як один з основних симптомів у хворих на COVID-19

За словами професорки, ще 1,5 років тому існування постковідного синдрому піддавалося сумнівам, але вже сьогодні цей діагноз є складовою Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Залежно від тривалості скарг та симптомів, пов'язаних із COVID-19, розрізняють:

1. Гострий COVID-19 – скарги та симптоми тривалістю до 4 тижнів.
2. Затяжний (тривалий) симптоматичний COVID-19 – скарги та симптоми тривалістю 4-12 тижнів.
3. Постковідний синдром – скарги і симптоми, що розвиваються під час або після COVID-19, тривають >12 тижнів та не пов'язані з іншими захворюваннями.

Серед найпоширеніших симптомів у хворих під час гострої фази COVID-19 та як залишкова симптоматика після появи перших ознак інфекції протягом 60 днів відзначають втому, задишку та біль у суглобах (Bernabei et al., 2020).

ОА – найпоширеніше захворювання суглобів серед українців

Згідно з даними державної статистичної звітності за 2014 р., поширеність ОА становила 3140 на 10 тис. населення, тоді як захворюваність – 460 на 100 тис. населення.

В основі розвитку ОА лежить низькоінтенсивне хронічне запалення, що призводить до розвитку тривалого больового синдрому. Основні компоненти патогенезу ОА:

- деструкція хрящової тканини;
- запалення синовіальної оболонки;
- ремоделювання субхондральної кістки;
- апоптоз хондроцитів.

Головною ланкою патогенезу ОА є запалення: запальні цитокіни спричиняють деструкцію гіалінового хряща та його матриксу. Замкнуте коло при ОА виглядає наступним чином: вивільнення медіаторів запалення → біль → зниження рухливості → дегенерація м'язової тканини → підвищення навантаження на хрящову тканину, хондронекроз → вивільнення медіаторів запалення. Саме тому протизапальна терапія відіграє ключову роль у менеджменті осіб з ОА.

COVID-19 та цитокіновий шторм: прозапальні цитокіни як тригери загострення ОА

У розвитку COVID-19-асоційованого ураження органів центральне місце посідає неконтрольована гіперпродукція прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-17) – так званий цитокіновий шторм. Надмірна продукція медіаторів запалення відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні ОА. Дослідження останніх років виявили значення конкретних прозапальних цитокінів у перебігу ОА, зокрема ІЛ-1 та фактора некрозу пухлин α (ФНП-α).

Лекторка зазначила, що COVID-19 може бути тригером розвитку клінічних проявів ОА у пацієнтів, які до інфекції не мали скарг щодо болю в суглобах. Серед основних причин загострень суглобового синдрому при COVID-19

відзначають цитокіновий шторм, який характеризується вивільненням великої кількості прозапальних цитокінів та посиленням запалення в суглобах, що зумовлює появу та прогресування проявів ОА, а також малорухомих способів життя.

Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2019), ключовими цілями терапії ОА є:

- зменшення болю;
- збереження або поліпшення функції суглобів;
- запобігання наростанню функціональної недостатності;
- поліпшення якості життя, що пов'язана зі здоров'ям;
- попередження і скорочення небажаних явищ від фармакотерапії.

Медикаментозна терапія

Препарат для лікування ОА повинен сприяти ефективному купіруванню больового синдрому, характеризуватися безпекою, доступністю і при цьому ефективно впливати на патогенез захворювання. На сьогодні однією з основних груп ліків, які застосовують при веденні пацієнтів із суглобовим синдромом, зокрема, що розвинувся на тлі COVID-19, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Серед представників НПЗП найчастіше призначають засоби селективної дії. Одним із таких препаратів є мелоксикам.

Мелоксикам переважно пригнічує синтез ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і значно меншою мірою ЦОГ-1, тим самим сприяючи зниженню продукції прозапальних простагландинів (ПГ). На відміну від інших НПЗП, мелоксикам додатково пригнічує продукцію ПГЕ2, блокуючи мікосомальну простагландин-Е-синтазу-1.

Мелоксикам: широкий спектр протизапальних властивостей та сприятливий профіль безпеки

Мелоксикам ефективно впливає на патогенез розвитку суглобового синдрому при ОА. Препарат характеризується анаболічною дією на метаболізм хряща, інгібує продукцію ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-α, пригнічує вивільнення лізосомальних ферментів та вільних радикалів, зупиняє апоптоз хондроцитів, а також стимулює синтез протеогліканів і гіалуронової кислоти (Бадокін та співавт., 2009).

Високу ефективність та безпеку мелоксикаму в лікуванні суглобового синдрому продемонстровано в численних дослідженнях. Однією з ключових переваг препарату є його сприятливий профіль безпеки. Так, F. Degner et al. (2001) виявили, що застосування мелоксикаму асоціювалося зі значно нижчим ризиком розвитку побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ніж диклофенаку. Крім того, мелоксикам характеризується меншою імовірністю розвитку побічних ефектів із боку серця та нирок порівняно з іншими НПЗП (Ashgar et al., 2015). Професорка підкреслила, що мелоксикам можна ефективно та безпечно застосовувати у пацієнтів із коморбідністю.

Мелоксикам характеризується сприятливим профілем безпеки навіть при тривалому

використанні. За даними E. Huskisson et al. (1996), застосування мелоксикаму в дозі 15 мг/добу протягом 18 місяців у 357 осіб із ревматоїдним артритом (РА) приводило до суттєвого загального поліпшення порівняно з початковим станом при оцінці за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). При цьому частота побічних ефектів була значно нижчою, ніж в інших НПЗП.

G. Hosie et al. (1998) також довели високу ефективність та хороший профіль безпеки мелоксикаму. Дослідження включало 490 пацієнтів з ОА, які застосовували мелоксикам у дозі 15 мг/добу протягом двох років. За отриманими результатами, мелоксикам мав гарну переносимість та був ефективний у 95% випадків. Ризик серйозних ускладнень із боку ШКТ на тлі приймання мелоксикаму був суттєво нижчим, ніж інших НПЗП (рисунок).

Таким чином, мелоксикам – протизапальний препарат, що характеризується сприятливим профілем безпеки навіть при довгостроковому застосуванні. Ще однією перевагою мелоксикаму є відсутність негативного впливу на печінку. М.М. Селюк зазначила, що це особливо важливо для пацієнтів із COVID-19, оскільки лікування інфекції часто супроводжується використанням гепатотоксичних препаратів.

Мелбек® – сучасний високоякісний препарат на основі мелоксикаму

Серед українських лікарів протягом останніх 14 років одним із найчастіше застосовуваних лікарських засобів у терапії ОА є Мелбек® (Nobel Plac). Діюча речовина препарату – мелоксикам. Мелбек® має три форми випуску: ампули 15 мг, таблетки 7,5 і 15 мг.



М.М. Селюк

Ключовими особливостями лікарського засобу Мелбек® є:

- доведена біоеквівалентність – сертифікат біоеквівалентності виданий французькою дослідницькою компанією Bio-Inova 16 серпня 2008 р.;
- наявність голограмного стікери – забезпечує захист препарату від підробок;
- висока якість – компанія Nobel Plac є одним із провідних фармвиробників Туреччини, що здійснюють повний цикл розвитку препаратів: розробку, виробництво лікарських субстанцій і готових лікарських форм.

Таким чином, Мелбек® – сучасний ефективний, безпечний та доступний препарат на основі мелоксикаму, що має високу якість та є одним із найчастіше застосовуваних протизапальних засобів у лікуванні ОА.

Підготувала Анастасія Козловська

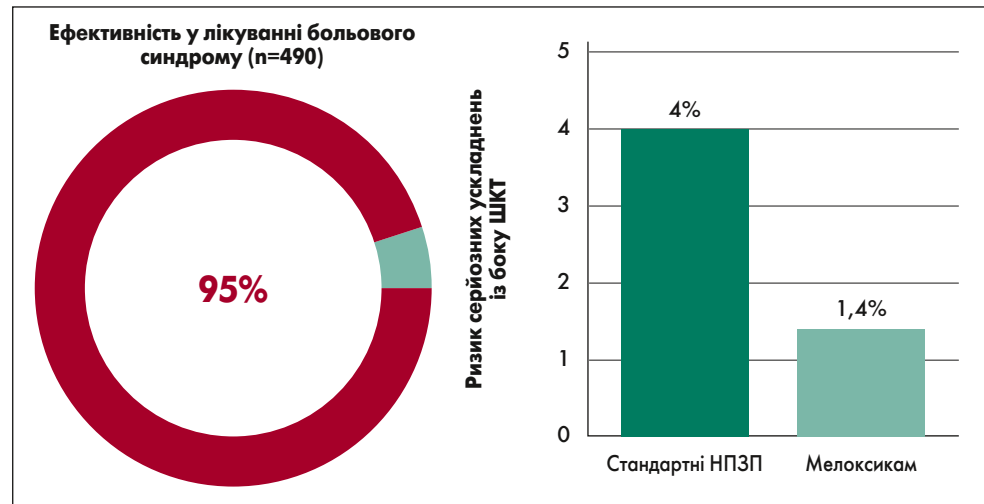


Рисунок. Результати вивчення ефективності та безпеки мелоксикаму при безперервному застосуванні протягом двох років

Мелбек®
Мелоксикам

Відпочинь від болю*

* Мається на увазі витяг з інформації для пацієнта в частині "Показання для застосування". Лікування захворювань, які супроводжуються больовим синдромом: остеоартрит, артроз, дегенеративні захворювання суглобів, ревматоїдний артрит, анкілозний спонділіт. Коротка інструкція по препараті Мелбек: 1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг. Розчин для ін'єкцій, 1,5 мл, 15 мг, НПЗП, Мелоксикам, має протизапальну, безпозаспокійливу та жарознижувальну дію. Побічні реакції: біль у животі, головний біль, та інші, Р. п. МОЗ України № UA/3933/01/01 з 25.08.2020, №UA/3933/01/02 з 25.08.2020, №UA/3933/02/01 з 08.11.2017. Повна інформація про застосування препарату Мелбек знаходиться в інструкції для застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Нобель Ілпач»: 04210, Київ, вул. Оболонська Набережна, 20, тел.: (044) 5862084, www.nobel.com.ua



Єдиний¹ хондропротектор² з доведеною вищою ефективністю за глюкозамін з хондроїтином³



ВИТЯГ З ТЕКСТУ ЕТИКЕТУВАННЯ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ «МЕРКАНА» / «MERCANA»

Склад: 1 капсула містить: активний інгредієнт: запатентований хрящовий колаген неденатурований (натуральний) II типу (UC-II®)* - 40,0 mg (mg). **Рекомендації щодо застосування:** МЕРКАНА рекомендована у якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело неденатурованого колагену (натурального) II типу (UC-II®) з метою нормалізації функціонального стану суглобів, зокрема при фізичному навантаженні. Сприяє зменшенню скутості суглобів, покращенню їх рухливості та гнучкості. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі 1 раз на добу натщесерце перед сном, запиваючи склянкою питної води. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Рекомендований термін споживання 2-6 місяців. Повторний курс можливий за рекомендацією лікаря. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. МЕРКАНА не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації. Термін придатності - 24 місяці від дати виробництва. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °C до 25 °C у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці. **Найменування та місцезнаходження постачальника активного інгредієнту:** InterHealth Nutraceuticals Incorporated (a Lonza entity). InterHealth Nutraceuticals Incorporated - (Бенісія, США), що є частиною компанії Lonza (Базель, Швейцарія). **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** Laboratorios Virens S.L., Іспанія, Індустрія 48-В, Північно-східний промисловий регіон, 08740 Сент- Андре де ля Барса, Барселона / Laboratorios Virens S.L., Spain, Industria 48-B Poligono Industrial Nord-Est 08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona., тел +34-936828972. ТУ У 10.8-34414427-011:2015.

*UC-II® та логотип є торговими знаками компанії Lonza або її афілійованих компаній. 1. В лінійці препаратів ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». 2. Активна речовина Меркани (UC-II®) продемонструвала здатність попереджувати надмірну деградацію хряща суглобу (C.M. Bagi et al. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). Osteoarthritis and Cartilage. 2017 Dec;25(12):2080-2090. DOI: 10.1016/j.joca.2017.08.013). 3. Lugo JP et al. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrition Journal (2016) 15:14, DOI 10.1186/s12937-016-0130-8.

Даний матеріал призначений лише для медичних фахівців, тільки для демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та публікації в спеціалізованій медичній пресі. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування дієтичної добавки МЕРКАНА з метою іншою ніж та, яка зазначена в тексті етикетування такої дієтичної добавки. Будь ласка, ознайомитися з текстом етикетування дієтичної добавки МЕРКАНА перед її призначенням та/або використанням. Повний текст етикетування надається за запитом. Даний матеріал підготовлений за підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». © 2019 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас є питання по продуктам ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Дійсний до: вересень 2022 р.

Оптимізація лікування болю: фокус на спондилоартрит

Першим проявом спондилоартриту (СпА) є звичайний біль у спині, з яким багато хто живе роками, не приділяючи проблемі належної уваги. Через це хворобу часто виявляють на пізній стадії, коли в організмі вже сталися незворотні зміни. Тому дуже важливо вчасно поставити правильний діагноз і допомогти пацієнтам зберегти звичну якість життя, зокрема за рахунок використання похідних колагену, які можуть бути доречною стратегією у веденні пацієнтів зі СпА. Свої міркування з цього приводу висловила під час школи-семінару «Клініко-практичні аспекти в сучасній неврології» (3 березня 2021 року) професорка кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Тетяна Миколаївна Слободін.

«Порочне коло» патогенетичних механізмів

Ураження фасеткових суглобів може спостерігатися у поєднанні з іншими проявами, зокрема дискогенними і м'язово-тонічним синдромом, а також маніфестувати болем у спині.

Спікерка виділила такі причини неспецифічного болю у спині, як (Balague et al., 2012):

1. Залучення м'язів: м'язово-тонічний синдром, міофасціальний синдром.
2. Спондилоартропатія (фасетковий синдром): проявляється у вигляді рефлекторних больових синдромів та функціонального блокування фасеткових суглобів.
3. Патологія міжхребцевого диска з/без корінцевого ураження: рефлекторні та компресійні синдроми.

У більшості випадків до больових синдромів залучаються усі структури хребтено-рухового сегмента. Виникає «порочне коло» патогенетичних механізмів (рис. 1).

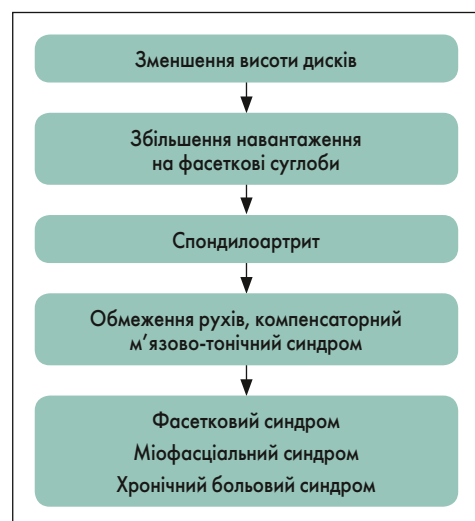


Рис. 1. «Порочне коло» патогенетичних механізмів больового синдрому

Критеріями фасеткового синдрому є:

- згладженість поперекового та шийного лордозу;
- ротація або викривлення хребта при рентгенографічних дослідженнях;
- початок болю, пов'язаний із ротацією та розгинанням хребта;
- біль має латералізований або дифузний характер, іррадіація болю йде не нижче коліна;
- характерні ранкова скутість і біль після відпочинку;
- біль посилюється у статичних положеннях, розминка хребта його зменшує;
- наявний симптом «пружинення»;
- терапія *ex juvantibus*: блокада з анестетиками.

Ураження фасеткових суглобів може бути першопричиною больового синдрому. Зокрема, фасеткові суглоби шийного відділу несуть 17% навантаження на спину, в ший вони відіграють роль похилих площин, що уможливають рухи ший вперёд та назад. Фасеткові суглоби поперекового відділу є масивнішими, орієнтовані під кутом, при цьому верхня частина ніби «вкладена як у гніздо» в нижню. Вони стабільніші проти ротації та чинять опір вертикальній компресії. Меніски нагадують меніски коліна, тому всі лікарські засоби, що використовують для великих суглобів, підходять і для фасеткових.

Патогенетичною основою для формування фасеткового синдрому є:

- дегенерація диску (дегідратація, зниження висоти);
- зношення суглоба, запалення, розростання кісткових крайових тканин, звуження суглобової щілини;
- наявність дегенеративних змін може не призводити до больового синдрому, поки не з'являться додаткові чинники.

Коли відсутня впевненість у тому, що саме викликає больовий синдром, здійснюють діагностично-лікувальну блокаду фасеткового суглоба (виключно під відеонаглядом). При цьому 50-65% хворих відчувають зменшення больового синдрому, а період поліпшення може тривати 2-3 місяці. Якщо біль не зменшується, повторну блокаду робити не варто.

Якщо ситуація не поліпшується, проводять блокаду та радіочастотну абляцію медіальної гілки чутливого нерва. Існують суперечливі думки щодо зазначених процедур, але інколи їхнє застосування є вимушеним. При цьому відбувається зменшення больового синдрому. Однак дані методи не впливають на стан фасеткових суглобів та прогресування артриту, не сприяють зменшенню тиску на міжсуглобову щілину, а отже й відновленню рухів.

Ведення пацієнтів із болем у спині

Відповідно до сучасних настанов щодо ведення пацієнтів із болем у нижній частині спини, необхідно стратифікувати рівень ризику і прогноз. Це можна зробити, наприклад, за допомогою шкали STarT Back для виявлення груп пацієнтів із меншою ймовірністю швидкого відновлення для призначення інтенсивнішої терапії (Lenahan et al., 2018).

Як зауважила Т.М. Слободін, довготривале лікування передбачає виконання спеціальних фізичних вправ, спрямованих на покращення стану пацієнтів, протягом 15 хв на день упродовж місяців. Передусім це вправи на згинання, що поліпшують кровообіг та трофіку, а також зменшують навантаження на суглоби. Крім того, необхідною є підтримка загальної фізичної активності (кардіонавантаження по 30 хв чотири рази на тиждень), а також протизапальна терапія.

Основними компонентами неінвазивного лікування для всіх пацієнтів із болем у спині та ішіасом мають бути вправи на розтягнення, аеробіка, йога тощо. Мануальна терапія та психологічні підходи рекомендовані тільки разом із фізичними заняттями, тоді як голковколювання чи електротерапія не рекомендовані.

Доцільним може виявитися короткий курс нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або слабких опіоїдів (якщо НПЗП неефективні або погано переносяться). За наявності невропатичного болю необхідно розглянути можливість призначення габапентинів та епідуральні блокади зі стероїдами при ішіасі.

Не рекомендовано використовувати парацетамол у монотерапії при болю в нижній частині спини, а опіати — при хронічному болю у спині.

Інноваційний препарат неденатурованого колагену II типу

Хондропротектори привернули до себе увагу в першу чергу при лікуванні уражень великих суглобів. Проте ефект цих препаратів

можна екстраполювати на uszkodження будь-яких інших суглобів. У короткостроковій перспективі (≤ 3 місяців) більшість хондропротекторів продемонстрували переконливі терапевтичні результати. За тривалості терапії 3-6 місяців більшість клінічних наслідків не були кращими за плацебо. Натомість при застосуванні неденатурованого колагену II типу (UC-II) мало місце суттєве поліпшення стану хворих із плином часу.

UC-II (в Україні має назву **Меркана**) — інноваційний хондропротектор, який був розроблений та запатентований у США. Застосування UC-II дозволяє покращити стан пацієнтів з ураженням суглобів, як на початку терапії, так і протягом всього часу використання. На відміну від денатурованого (гідролізат), неденатурований колаген є нативним: він ініціює каскад імунних реакцій, усуваючи запальний процес у суглобі та активуючи процес відновлення хрящової тканини.

У шлунково-кишковому тракті неденатурований колаген II типу (UC-II) захоплюється пеєровими бляшками та контактує з неспеціалізованими Т-лімфоцитами, перетворюючи їх на спеціалізовані регуляторні Т-лімфоцити (Т-регулятори), які, зі свого боку, починають синтезувати протизапальні фактори — інтерлейкін-10 (ІЛ-10), трансформуючий фактор росту β (ТФР- β) тощо, які своєю чергою впливають на уражений хрящ. Зокрема, Т-регулятори з системного кровотоку потрапляють у капіляри синовіальної мембрани, а синтезовані ними цитокіни (ІЛ-10, ТФР- β) опиняються у синовіальній рідині, де і починають діяти. Під впливом ІЛ-10 як потужного протизапального цитокіну відбувається пригнічення синтезу ІЛ-1 та фактора некрозу пухлин (ФНП), які змушують хондроцити виділяти агресивні ферменти — матриксні металопротеїнази (колагеназу та ін.) й оксид азоту, що беруть участь в руйнації хрящової тканини суглоба. ТФР- β як потужний хондропротекторний цитокін стимулює синтез хондроцитами компонентів матриксу хряща: колагену, хондротину сульфату (який входить до складу агрекану — основного елемента міжклітинного матриксу хряща) та гіалуронової кислоти.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали ефективність та переносимість UC-II у пацієнтів із болем при остеоартриті (ОА) колінного суглоба і пов'язаними з ним симптомами порівняно із комбінацією глюкозаміну гідрохлориду / хондротину сульфату (Г+Х) та плацебо (Lugo et al., 2016). Пацієнти (n=191) були рандомізовані на три групи для отримання UC-II (40 мг/добу), Г+Х (1500 та 1200 мг/добу глюкозаміну й хондротину відповідно) або плацебо протягом 180 днів. Первинною кінцевою точкою була зміна індексу виразності ОА за WOMAC від вихідного рівня до 180-го дня для групи



Т.М. Слободін

UC-II порівняно із Г+Х та плацебо. Вторинні кінцеві точки включали показники функціонального індексу Лекена (LFI), візуальної аналогової шкали (ВАШ) для оцінки болю і субшкал WOMAC.

На 180-й день у групі UC-II було продемонстроване значне зменшення загального бала за WOMAC порівняно із плацебо ($p=0,002$) та Г+Х ($p=0,04$). Вживання UC-II також сприяло значущим змінам за всіма трьома підшкалами WOMAC (як-то біль, скутість, фізична функція). Також на тлі застосування UC-II було досягнуто зниження потреби у знеболювальних препаратах на 61%. Ефективність комбінації Г+Х через шість місяців лікування не відрізнялася від плацебо, тоді як UC-II достовірно сприяв знеболюванню та поліпшував функції (на 41% та 36% дієвіше, ніж Г+Х відповідно). Водночас результати щодо безпеки були зіставними між групами.

Таким чином, дослідники дійшли висновку, що вживання UC-II (в Україні має назву **Меркана**) сприяло зменшенню проявів ОА колінного суглоба. UC-II добре переносився і був достовірно ефективнішим, ніж Г+Х, за показниками шкали WOMAC.

Окрім того, пероральне застосування UC-II зменшувало погіршення стану суглобового хряща в експериментальній моделі ОА колінного суглоба у лабораторних тварин (рис. 2). Вживання UC-II запобігало дегенеративним змінам у хрящовій тканині суглоба та утворенню остеофітів (Bagi et al., 2017).

Висновки

Загалом натеper не існує хворобомодифікуючих засобів для лікування ОА, а застосування традиційних препаратів пов'язане із проблемами щодо безпеки (Honvo et al., 2020). Тому триває пошук альтернативних підходів, до яких належить застосування похідних колагену. Важливим аспектом є те, що вживання похідних колагену є безпечним для пацієнтів з ОА, що підтверджено лабораторними дослідженнями з перевірки токсичності. На думку професорки, отримані результати дозволяють припустити, що використання похідних колагену може бути переконливою стратегією у веденні пацієнтів з ОА та СпА.

Одна капсула хондропротектора **Меркана** містить 40 мг хрящового неденатурованого (натурального) колагену (UC-II), вживання якого сприяє нормалізації функціонального стану суглобів, зокрема при фізичному навантаженні, зменшенню скутості суглобів, поліпшенню їхньої рухливості та гнучкості.

Меркана характеризується зручною схемою прийому (1 капсула на добу ввечері принаймні через дві години після їжі) та здатна чинити протизапальний ефект без додаткового призначення НПЗП.

При станах, що пов'язані з дегенеративним ураженням суглобів (ОА, СпА тощо), щоденне вживання капсул **Меркани** протягом тривалого часу сприяє усуненню запалення, знеболенню, відновленню хрящової тканини та поліпшенню функції суглобів.

Підготувала **Олександра Демецька**

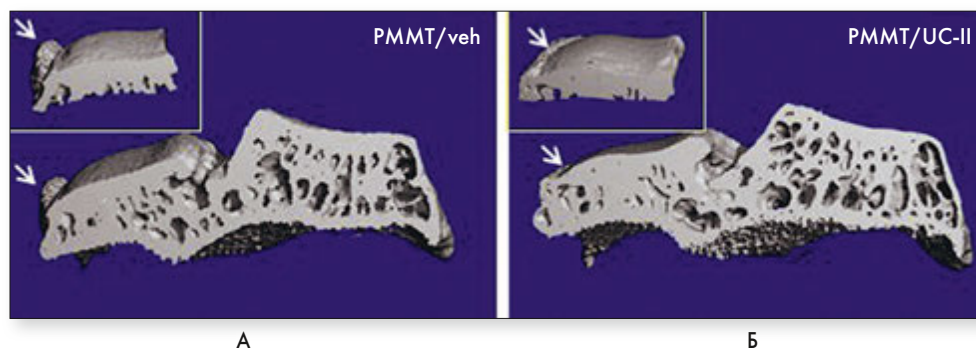


Рис. 2. Комп'ютерне 3D-зображення епіфізу великогомілкової кістки: А – без лікування, Б – ефект UC-II (хондропротектора Меркана)

Примітки: Стрілки вказують на ступінь остеофітів; у верхніх лівих кутах – вид зверху на медіальне плато.

Адаптовано за С.М. Bagi et al., 2017

Основні аспекти ведення пацієнтів із хронічним болем

Хронічний біль (ХБ), який також називають тривалим або стійким, – це біль, що може зберігатися впродовж більш ніж трьох місяців. ХБ буває вторинним, тобто спричиненим основним захворюванням, як-то артроз, ревматоїдний артрит, виразковий коліт, ендометріоз тощо, та первинним. Первинний ХБ не має чіткої патологічної основи, а біль (чи його вплив) може бути непропорційним наявній травмі чи захворюванню. Біль будь-якого типу може призводити до дистресу та обмеження дієздатності, але ці особливості особливо виразні при первинному ХБ. Національний інститут охорони здоров'я та досконалості надання медичної допомоги Великої Британії (NICE) сумісно з Королівським коледжем лікарів (RCP) цього річ розробили рекомендації, що включають особливості визначення типів ХБ та лікування первинного ХБ в осіб віком від 16 років. Документ ґрунтується на ретельному вивченні сучасних доказів і покликаний допомогти клініцистам при виборі оптимальної терапії з урахуванням індивідуальних потреб, уподобань та особливостей пацієнтів. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даних рекомендацій.

У поточних рекомендаціях використовується визначення первинного ХБ, що відповідає наведеному в Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11). У МКХ-11 підтипи первинного ХБ включають фіброміалгію, комплексний регіонарний больовий синдром (КРБС), первинний хронічний головний та орофасціальний біль, первинний хронічний вісцеральний і первинний хронічний скелетно-м'язовий біль. На відчуття болю чинять вплив соціальні (як-то погіршення соціального/економічного положення, ізоляція, відсутність доступу до різних послуг), емоційні (зокрема тривога, дистрес, попередні травми), очікування й переконання, психічне здоров'я (депресія, посттравматичний стресовий розлад тощо) та біологічні фактори. При оцінюванні первинного та вторинного ХБ слід враховувати ці потенційні чинники, що можуть змінити клінічну картину.

Визначення типу хронічного болю

Як було вказано вище, ХБ буває первинним та вторинним, до того ж обидва типи можуть співіснувати. Механізми, що лежать в основі первинного ХБ, вивчені лише частково, а визначення є досить новими. Рішення щодо пошуку причини болю (травма чи хвороба) слід приймати спільно при обговоренні з пацієнтом.

Ведення хворого має включати комплексну персоналізовану оцінку причин та наслідків болю, його вплив на якість життя та узгодження можливих стратегій лікування, включно із самоконтролем. Орієнтована на пацієнта оцінка й терапія передбачають його сприйняття як особистості, надання можливості брати активну участь у лікуванні, що включає налагодження й підтримання комунікації, інформування, спільне прийняття рішень тощо.

При визначенні причини болю спершу слід розглянути діагноз первинного ХБ, якщо немає чіткої основної (вторинної) причини, або ж біль чи його вплив не пропорційні будь-якій наявній травмі чи захворюванню, особливо коли ХБ викликає значний дистрес та обмеження дієздатності. При прийнятті клінічного рішення щодо діагнозу потрібно враховувати відомості, надані пацієнтом, та його міркування. Слід пам'ятати, що початковий діагноз первинного ХБ може з часом змінитися. Тож необхідно повторно оцінити стан пацієнта та встановити діагноз, якщо клінічна картина стане іншою.

Важливість індивідуального підходу при виборі оптимального лікування

Важливо визначити, як ХБ впливає на життя хворого, його родини чи осіб, які здійснюють догляд, та близьких, а також як аспекти їхнього життя можуть впливати на біль. Вони можуть включати:

- спосіб життя та щоденні заходи, зокрема проблеми на роботі та порушення сну;
- фізичне та психологічне благополуччя;
- стресові життєві події, як-то попередні або поточні фізичні чи емоційні травми;

- зловживання психоактивними речовинами нині чи в минулому;
- соціальну взаємодію та стосунки;
- труднощі із працевлаштуванням, житлом, доходами та інші соціальні проблеми.

Доцільно уважно проаналізувати соціально-економічне положення, етнічне походження та релігійні вподобання осіб із ХБ та поміркувати, як зазначене може вплинути на їхні симптоми, розуміння свого стану та вибір лікування. Також важливо вивчити навички хворих, якими вони володіють, аби впоратися з болем, та що їм допомагає у разі виникнення болю, який важко контролювати. Розуміння пацієнтом свого стану, а також його родини чи доглядальників та близьких може включати усвідомлення причин болю, очікування стосовно того, що може статися в майбутньому через наявність ХБ, та результатів лікування.

При оцінюванні ХБ в осіб віком від 16 до 25 років необхідно враховувати будь-які вікові відмінності у проявах симптомів, вплив болю на стосунки у родині та їх динаміку, освіту, соціальний і емоційний розвиток. Лікар має показати пацієнтові своє розуміння того, що ХБ може бути нестерпним та негативно впливати на якість життя.

На всіх етапах ведення хворих слід надавати відповідні рекомендації та інформацію, що стосуються їхніх індивідуальних потреб, щоб допомогти їм приймати рішення щодо контролю свого стану, включно із самоконтролем. Доцільно обговорити з пацієнтом із ХБ, його сім'єю чи особою, що здійснює догляд (за потреби), ймовірність того, що симптоми з часом змінюватимуться і матимуть місце загострення. Також варто озвучити можливість того, що причину болю (або загострення) не вдасться встановити, та він буде зменшуватися чи посилюватися, і може знадобитися тривале лікування. Однак лікар має наголосити, що поліпшення якості життя пацієнта можливе, навіть якщо біль залишатиметься незмінним.

План догляду, підтримки й терапії слід розробляти разом із хворим на ХБ. При цьому лікар має обговорити пріоритети, можливості та цілі, користь від терапевтичного процесу; те, як пацієнт бачить своє лікування та збалансованість застосовуваних методів за різних станів. Важливою є будь-яка підтримка для молодих осіб (віком від 16 до 25 років) при продовженні навчання, якщо це доречно. Потрібно від самого початку роз'яснити можливі переваги, ризики та спірні моменти щодо терапевтичних варіантів на всіх етапах догляду. Клініцист має узгодити план підтримки та лікування із хворим на ХБ, його сім'єю чи доглядальниками (за потреби).

Клінічна оцінка стану пацієнта є важливою у разі співіснування первинного та вторинного ХБ для спільного прийняття рішень щодо варіантів терапії. Необхідно провести повторне обстеження хворого при зміні симптомів (на кшталт загострень ХБ). Слід мати на увазі, що причину загострень може бути не встановлено.

Якщо у пацієнта спостерігається погіршення стану, варто:

- переглянути план догляду, підтримки та лікування;
- розглянути можливість оцінки й терапії нових симптомів;
- обговорити, що могло спричинити загострення.

Лікування первинного хронічного болю Фармакологічна терапія

Наявні докази свідчать, що антидепресанти, такі як амітриптилін, циталопрам, дулоксетин, флуоксетин, пароксетин і сертралін, ефективні для поліпшення якості життя та сну, зменшення проявів болю і психологічного дистресу порівняно із плацебо. При прийнятті спільного рішення про доцільність антидепресивної терапії за первинного ХБ хворому необхідно пояснити, що ці препарати можуть забезпечувати переваги навіть за відсутності діагнозу депресії. Слід зазначити, що існували певні обмеження якості та кількості даних щодо антидепресантів, а також більшість із них стосувалися жінок з фіброміалгією. Однак при інших типах первинного ХБ різниці у відповіді на лікування не спостерігалося, тож було прийняте рішення застосовувати цю рекомендацію узагальнено.

У контексті впливу на ХБ антидепресанти розглядалися за класами, але дані були доступні лише для певних препаратів у межах класу. Не було виявлено доказів щодо порівняння класів антидепресантів між собою, але автори не виявили відмінностей у перевагах між ними. Клінічне рішення щодо того, який антидепресант призначити, має ґрунтуватися на детальному обговоренні з пацієнтом з урахуванням ризиків та переваг.

Таким чином, доцільно розглянути лікування антидепресантами, як-то амітриптилін, циталопрам, дулоксетин, флуоксетин, пароксетин або сертралін, для осіб віком від 18 років, що страждають на первинний ХБ, після повного обговорення користі та шкоди від терапії. Рішення про призначення фармакологічного лікування пацієнтам віком від 16 до 17 років має приймати відповідний спеціаліст у кожному конкретному випадку. Ефективність антидепресантів слід переглядати через 4–6 тижнів. Призначаючи антидепресанти, слід враховувати ризик абстинентного синдрому та не продовжувати їх приймання за браку ефективності.

Не рекомендовано застосовувати будь-який із зазначених нижче лікарських засобів для терапії первинного ХБ у пацієнтів віком від 16 років:

- протиепілептичні препарати, зокрема габапентин, за винятком випадків, коли їх призначено у межах клінічного випробування для лікування КРБС;
- антипсихотики;
- бензодіазепіни;
- ін'єкції кортикостероїдів у тригерні точки;
- кетамін;
- місцеві анестетики (топічні або внутрішньовенні), за винятком випадків, коли їх призначено у межах клінічного випробування для лікування КРБС;
- ін'єкції комбінації місцевих анестетиків / кортикостероїдів у тригерні точки;
- нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);
- опіоїди;
- парацетамол.

Наявні докази свідчать про відсутність користі габапентинів при первинному ХБ, а даних щодо довгострокової безпеки при їх застосуванні не виявлено. Однак прегабалін і габапентин віднесені до контрольованих речовин класу С згідно із прийнятим у Великій Британії Законом «Про зловживання лікарськими засобами» (1971) та внесені до переліку препаратів відповідно до Положень про зловживання лікарськими засобами (2001) відповідно до рішення Агентства Великої Британії з контролю обороту ліків та медичних товарів (MHRA) через повідомлення про шкоду та ризик неправильного використання й залежності від препаратів.

Перш ніж призначати препарати, клініцист має уважно вивчити анамнез пацієнтів на предмет зловживання ліками та спостерігати за ними щодо можливого розвитку ознак зловживання та залежності (MHRA, 2019).

Окрім того, не було виявлено жодних доказів застосування будь-яких інших протиепілептичних засобів для лікування первинного ХБ. Оскільки протиепілептичні засоби асоційовані з клінічно відомою шкодою, особливо габапентиноїди (ризик зловживання та залежності), призначати протиепілептичну терапію пацієнтам із первинним ХБ не рекомендовано.

Обмежені дані свідчать про відсутність користі призначення бензодіазепінів та НПЗП за первинного ХБ. До того ж наявні докази, що психологічне та фізичне функціонування на тлі лікування бензодіазепінами є гіршим, ніж при застосуванні плацебо. Незважаючи на те, що про тривале використання цих ліків не повідомлялося, було відзначено розвиток залежності від них серед хворих. Короткочасне приймання НПЗП не впливало на якість життя, біль чи психологічний дистрес пацієнтів. Але невелика кількість даних свідчить про зниження фізичної функції на тлі НПЗП порівняно із плацебо. З огляду на ризик шкоди при використанні НПЗП (шлунково-кишкові кровотечі) та відсутність доказів коротко- чи довгострокової ефективності, було прийняте рішення не рекомендувати таку терапію при первинному ХБ.

Не було виявлено жодних доказів ефективності опіоїдів при первинному ХБ; окрім того, доступні дані щодо підвищеного ризику розвитку залежності від препаратів. Показано, що навіть короткочасне використання опіоїдів може бути шкідливим для пацієнтів із хронічним захворюванням.

Якщо хворий на первинний ХБ вже приймає будь-який із зазначених препаратів, доцільно переглянути призначення у контексті спільного прийняття рішень. Тобто слід пояснити брак доказів їх переваг при первинному ХБ та узгодити план безпечного продовження лікування, якщо пацієнт наголошує на користі препарату в безпечній дозі та за незначної шкоди. У разі якщо хворі повідомляють про незначний ефект чи значну шкоду при лікуванні, необхідно надати інформацію про ризики у разі його продовження, а також заохочувати їх, за можливості, зменшити дозування чи припинити терапію, й надавати їм належну підтримку.

Невелика кількість даних щодо короткочасного застосування топічних анестетиків свідчить про відсутність користі або гірші клінічні наслідки в осіб із первинним ХБ у порівнянні з плацебо. Даних щодо внутрішньовенного введення місцевих анестетиків не виявлено. Тому використання цих лікарських засобів при первинному ХБ не рекомендоване. Однак було зазначено, що місцеві анестетики можуть бути корисними для пацієнтів із КРБС, когорти яких недостатньо представлена в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Не було виявлено жодних даних щодо лікування парацетамолом, кетаміном, антипсихотиками, кортикостероїдами або комбінаціями анестетиків/кортикостероїдів (щодо останніх двох враховувалися дані лише для ін'єкцій у тригерні точки). Тож, ґрутуючись на власному досвіді та інструкціях із медичного застосування препаратів, автори рекомендацій прийняли рішення, що ці ліки можуть мати несприятливі наслідки для хворих. Таким чином, не рекомендовано починати лікування первинного ХБ будь-яким із цих методів.

Немедикаментозна терапія

Згідно з доступними даними, за належної фізичної активності на додаток до лікування має місце виразніше зменшення болю та поліпшення якості життя пацієнтів із первинним ХБ порівняно з лише стандартною терапією. Переваги спостерігаються як у коротко-, так і довгостроковій перспективі та є стабільними при використанні різних типів фізичних вправ.

Тож слід рекомендувати особам віком від 16 років контрольовану програму фізичних вправ для купірування первинного ХБ з огляду на їхні індивідуальні особливості. Лікар має заохочувати хворих залишатися фізично активними з метою забезпечення тривалих переваг для здоров'я.

У контексті психологічної допомоги особам із первинним ХБ доцільно розглянути можливість застосування терапії прийняття та відповідальності (ТПВ) або когнітивно-поведінкової терапії (КПТ). Було показано, що ТПВ поліпшує якість життя та сну, а також зменшує прояви болю та психологічний дистрес. Доказів на підтвердження переваг ТПВ перед КПТ (або навпаки) бракує. Крім того, наявні дані щодо поліпшення якості життя осіб із ХБ, але не інших аспектів на тлі КПТ. Тож було прийняте рішення про доцільність розгляду цього методу терапії при ХБ без надання сильної рекомендації. Доступні докази про певну користь релаксаційної терапії, майндфулнес-орієнтованої КПТ чи психотерапії (психодинамічної) для хворих на ХБ, але для надання сильної рекомендації їх бракує.

На додачу, з урахуванням індивідуальних характеристик пацієнтів віком від 16 років дієюю щодо купірування болю і поліпшення якості життя у короткостроковій перспективі може виявитися акупунктура (один курс).

Не слід рекомендувати електрофізичні методи лікування за первинного ХБ, як-то черезшкірна електрична стимуляція нервів, ультразвукове дослідження та інтерференційна терапія, через брак доказів користі. Продemonстровано певні переваги лазерної терапії і транскраніальної магнітної стимуляції щодо зменшення первинного ХБ, за повідомленнями пацієнтів. Лазерна терапія також асоціювалася з поліпшенням якості життя хворих. Однак, беручи до уваги низьку якість доказів та обмежені довгострокові дані, практичних рекомендацій щодо зазначених методів надано не було.

Важливі моменти та можливі перешкоди на шляху до успішної терапії хронічного болю

Для успішної терапії ХБ доказів на підтримку психологічних, біологічних чи соціальних факторів бракує. Було визнано важливість комплексного підходу при оцінці та лікуванні болю, орієнтованого на пацієнта. Приймаючи рішення щодо терапії, клініцист має враховувати, як біль впливає на життя хворого, і навпаки, вплив на нього соціально-економічних, культурних, етнічних та релігійних чинників. В основі плану підтримки й лікування повинен бути вплив болю на щоденну діяльність, а також уподобання, можливості та цілі людини. При цьому слід прийняти той факт, що передбачити зміни стану пацієнта у майбутньому неможливо. Тобто важливо визнати, що біль може змінюватися з часом, і ймовірно загострення стану.

Належна комунікація між лікарем та хворим має принципове значення, особливо якщо застосовувати методи лікування є неефективними або погано переносяться. Необхідно враховувати можливий неоднорідний, складний та нестерпний характер болю. Відповідно, потрібно провести всебічне обстеження пацієнта для визначення наслідків болю та їх сприйняття хворим й оточенням. Розуміння того, що важливо для людини, є першим кроком у розробці плану догляду та підтримки. Щоб зробити план лікування оптимальним, важливо вивчити пріоритети, можливості та цілі осіб із ХБ. Окрім того, у разі невизначеності прогнозу лікар має правдиво повідомити про це пацієнту із ХБ. Забезпечувати відповідні рекомендації та інформацію для поліпшення самоконтролю стану хворого слід на всіх етапах надання допомоги.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.nice.org.uk

Стимулотон®

Європейський сертралін



Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах: 50 мг і 100 мг

Зручний режим дозування — один раз на добу¹

Володар Премії за Інновацію 2004 року

Кращий вибір з СИЗС при кардіоваскулярній патології²

Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну³

Показання

- Великі депресивні епізоди
- Запобігання рецидиву великих депресивних епізодів
- Панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії
- Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років
- Соціальний тривожний розлад
- Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР)

1. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 2. Hillel W. Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2–8. 3. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг блістер, №30; табл. в/о 100 мг блістер, №28. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами МАО. **Побічні реакції.** Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Р.Л. № UA/3195/01/01–02. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

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



Стратегія постковідної реабілітації нервової системи

У березні 2021 р. в онлайн-форматі відбулася X Науково-практична конференція «Сучасні аспекти клінічної неврології». У межах заходу були висвітлені ключові питання невропатології: нейропсихічні розлади у пацієнтів після COVID-19 та тактика їхнього ведення, нові методи діагностики й лікування, а також коморбідні стани мігрені та епілепсії. Із доповіддю про сучасні стратегії реабілітації нервової системи в осіб, що перехворіли на COVID-19, виступила завідувачка відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), д. мед. н., професорка Світлана Михайлівна Кузнецова.

Як зауважила лекторка, неврологи та невропатологи в рутинній практиці часто стикаються з інфекційними збудниками, «печесне» місце серед яких посідають РНК-геномні віруси Коксаки (А 1-22, В 1-6) та краснухи, кліщового енцефаліту й жовтої лихоманки, Т-лімфотропний вірус людини 1-го і 2-го типу, вірус імунodefіциту людини 1-го та 2-го типу.

Коронавірус SARS-CoV-2 також належить до РНК-вмісних вірусів. Проте від інших збудників цієї групи він відрізняється значною мутагенністю — проникає у клітини-мішені, де знаходяться рецептори ангіотензинперетворювального ферменту II типу (АПФ2) (Letko et al., 2020). Тяжкість хвороби напряму залежить від генотипу АПФ у конкретного пацієнта: гомозиготи за інсерцією (II), делецією (DD) або гетерозиготи (ID) (Sienko et al., 2020).

Неврологічні прояви на тлі COVID-19

У масштабних ретроспективних спостережних дослідженнях у 4-57% пацієнтів були зареєстровані неврологічні прояви коронавірусної хвороби. Частіше траплялися ураження центральної нервової системи (ЦНС), ніж периферичної (Favas et al., 2020).

Національний інститут охорони здоров'я та досконалості надання медичної допомоги Великої Британії (NICE) виділяє такі періоди перебігу захворювання на COVID-19:

1. Гострий (до 4 тижнів).
2. Симптоматичний (4-12 тижнів).
3. Постковідний синдром (після 12 тижнів).

Серед основних ускладнень коронавірусної хвороби спостерігаються тяжка енцефалопатія,

інфекція або демієлінізація ЦНС, синдром Гієна — Барре та гострий фульмінантний набряк мозку (LaRovere et al., 2021).

Доповідка детальніше зупинилася на нервово-психічних скаргах пацієнтів, що перенесли COVID-19. У дослідженні Ch. Huang et al. (2021) за участю 1733 хворих через шість місяців від появи перших симптомів коронавірусної хвороби були зареєстровані такі скарги:

- втома або м'язова слабкість — у 63%;
- труднощі зі сном — у 26%;
- тривога або депресія — у 23%.

У Великій Британії А. Varatharaj et al. (2020) провели ідентичне спостереження (n=153) та отримали такі результати:

- цереброваскулярні події — у 62% пацієнтів, із них 74% перенесли ішемічний інсульт, 12% — внутрішньомозковий крововилив та 1% — васкуліт;
- зміна психіки — у 31%, серед яких у 23% хворих виявили неуточнену енцефалопатію та у 18% — енцефаліт;
- новий випадок психозу — у 43% осіб із нервово-психічними розладами в анамнезі;
- нейрокогнітивний (подібний до деменції) синдром — у 26%;
- афективний розлад — у 17%.

Як свідчать Е. Merriel et al. (2021), через 2-3 місяці після перенесеного COVID-19 зміни даних електроенцефалографії (ЕЕГ) відзначалися у 88% пацієнтів (n=67). Їх можна розділити на три групи: зі зниженим домінуванням α -ритму в потиличних ділянках за відсутності дифузних змін (68%); із генералізованими періодичними та латералізованими розрядами (12%); з епілептиформними розрядами з осередковими й генералізованими змінами (10%).

Таким чином, у всіх групах превалюють фронтальні патерни ЕЕГ, що є біомаркерами COVID-19.

Лікування судинних захворювань головного мозку

Останніми роками в терапії судинних захворювань головного мозку велику увагу приділяють препаратам із мультимодальною дією. До таких належить **Корвітин®** (виробник — ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) — розчинна форма біофлавоноїду кверцетину. Вплив діючої речовини на основні ланки ішемічного біохімічного каскаду визначає перспективність його застосування в лікуванні судинних захворювань серця й мозку (Тронько та співавт., 2020).

Мішені терапевтичного впливу Корвітину при ішемічному інсульті різні, їх можна згрупувати за ефектами препарату:

1. Мембраностабілізувальна дія — інтенсивно гальмує катаболічні ферменти, які порушують структуру фосфоліпідів клітинних мембран при ішемії та реперфузії (Констандов та співавт., 2012).
2. Нейропротекторний ефект — знижує глутаматну ексайтотоксичність, внутрішньоклітинну гіперкальціємію і впливає на регуляцію синтезу оксиду азоту (NO) (Di Paolo et al., 2006).
3. Антиоксидантні властивості — впливає на процеси перекисного окиснення ліпідів, зменшує продукцію вільних радикалів кисню, пригнічує утворення супероксидрадикалів та збільшує ефективність антиоксидантного захисту (Віничук та співавт., 2010).
4. Протизапальний ефект — блокує ліпоксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, запобігає утворенню лейкотрієну C₄; стабілізує систему NO: зберігає активність ендотеліальної NO-синтази і гальмує активність індукційної NO-синтази як ключового медіатора запалення (Прокопів, 2015).
5. Антикоагулянтна й антиагрегантна дія — гальмує агрегацію тромбоцитів та утворення тромбосану В4 (Віничук та співавт., 2010; Гусєв та співавт., 2001).
6. Антиапоптотичні властивості (Perez-Vizcaino et al., 2006).
7. Поліпшує насосну функцію серця (Пархоменко та співавт., 2014).
8. Ангіопротекторна та вазоактивна дія — відновлює порушену функцію судинного ендотелію шляхом посилення активності ендотеліальної NO-синтази й зниження вмісту ендотеліну-1 (Shen et al., 2013; Morales et al. 2006).

С.М. Кузнецова поділилася результатами власного дослідження ефективності кверцетину для лікування цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів, що перехворіли на COVID-19, проведеного на базі Інституту геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України. Для оцінки механізмів, що визначають вплив Корвітину на психоемоційні та мнестичні функції у хворих на ішемічний інсульт, був проведений комплексний аналіз функціонального стану мозку за структурою його біоелектричної активності та показниками мозкового кровотоку.

Ефективність кверцетину щодо цереброваскулярних ускладнень на тлі COVID-19

Дельта- та тета-ритми

Встановлено, що під впливом кверцетину в осіб після ішемічного інсульту відбувається реорганізація структури біоелектричної активності головного мозку. Тип цієї реорганізації має гемісферні особливості.

У хворих із лівобічною локалізацією ішемічного вогнища (ІВ) у центральних ділянках ураженої та інтактної півкулі знижується потужність θ - і δ -ритмів. Однак достовірне зниження потужності θ -ритму відзначається в центральних ділянках інтактної півкулі, а δ -ритму — в лобовій зоні інтактної півкулі та скроневій ділянці ураженої півкулі. У пацієнтів із правобічним інсультом під впливом кверцетину достовірно знижується потужність θ -ритму тільки у скроневій ділянці правої півкулі. Також під дією кверцетину



С.М. Кузнецова

спостерігається зниження потужності θ -ритму певною мірою, що може свідчити про підвищення функціональної активності гіпокампулярних структур (Гнездицький, 2000).

Альфа-ритм

Встановлено, що у хворих на ішемічний інсульт з локалізацією ІВ у лівій півкулі під впливом кверцетину достовірно збільшується потужність у діапазоні α_1 -ритму в центральній, потиличній і скроневій ділянках обох півкуль і в лобовій ділянці інтактної півкулі; потужність α_2 -ритму збільшується тільки в лобовій ділянці ураженої півкулі. В осіб після ішемічного інсульту з локалізацією ІВ у правій півкулі терапія Корвітином сприяла достовірному збільшенню потужності в діапазоні α_1 -ритму в центральній, потиличній та скроневій ділянках інтактної півкулі. Слід зазначити, що підвищення потужності α -ритму свідчить про посилення гальмівних процесів (Гусєв та співавт., 2001).

У хворих, які перенесли ішемічний інсульт, приймання кверцетину супроводжувалося підвищенням частоти α -ритму. Мозаїка частотного збільшення α -ритму також визначається гемісферною локалізацією ІВ. Так, у пацієнтів із локалізацією ІВ у лівій півкулі зростала частота α -ритму в центральних зонах інтактної півкулі, з правобічним інсультом — у потиличній ділянці лівої півкулі та двох скроневих ділянках.

Систематизуючи дані про вплив кверцетину на структуру біоелектричної активності головного мозку, професорка зазначила, що в осіб із локалізацією ІВ у лівій півкулі активніше відбувається позитивна реорганізація біоелектричної активності головного мозку, переважно в діапазоні повільних ритмів, а за правобічного інсульту — в діапазоні α -ритму. Ймовірно, це зумовлено функціонально-біохімічною асиметрією мозку (Віничук та співавт., 2010).

Лінійна систолічна швидкість кровотоку

У хворих із локалізацією ІВ у лівій півкулі під впливом кверцетину збільшувалася лінійна систолічна швидкість кровотоку: в судинах ураженої півкулі, внутрішній сонний артерії в інтактній півкулі, лівій хребетній, базиллярній, середній і задній мозкових артеріях. В осіб із правобічним інсультом в ураженій півкулі збільшувалася лінійна систолічна швидкість кровотоку в хребетній та середній мозковій артеріях; в інтактній півкулі — у середній мозковій, загальній та внутрішній сонних артеріях.

Таким чином, у пацієнтів із лівобічним інсультом кверцетин чинить виразніший вплив на структуру біоелектричної активності головного мозку і церебральну гемодинаміку, ніж за правобічною локалізацією ІВ. Гемісферні особливості впливу кверцетину на функціональний стан мозку зумовлені тим, що ліва півкуля «спеціалізується» на взаємодії з трофотропними регуляторними системами, а права — з ерготропними (Гнездицький та співавт., 2000; Гусєв та співавт., 2001).

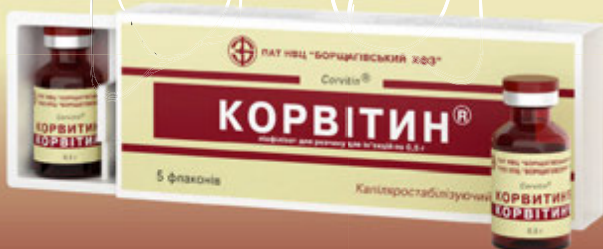
Наприкінці доповіді Світлана Михайлівна підсумувала: хворі, які перенесли COVID-19 у будь-якій формі, мають перебувати під пильним наглядом лікарів. Доцільно проводити профілактичні дослідження судин головного мозку та ЕЕГ для мінімізації та своєчасного усунення можливих наслідків і відновлення звичного способу життя пацієнтів.

Підготував **Денис Соколовський**

КОРВІТИН®

ЗАХИЩАЄ СУДИНИ — ЗАХИЩАЄ ВАС!

- ЄДИНИЙ В УКРАЇНІ кверцетин для внутрішньовенного застосування
- ЗМЕНШУЄ площу некрозу міокарду¹
- ПРИСКОРЮЄ відновлення пацієнтів після гострого інфаркту міокарду та гострого ішемічного інсульту^{1,2}
- СПРИЯЄ посиленню сатурації, стабілізує рівень D-димеру, попереджує коагулопатію та ДВЗ синдром, пришвидшує одужання на 2 доби при COVID-19³



1. А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии. Ліки України. № 10 (39) 2000. 2. С. М. Віничук. Применение нового отечественного препарата Корвита в лечении острого ишемического инсульта. Практична ангіологія №4 (33)2010. 3. Відкриті, багатоцентрові, рандомізовані дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» з наступним застосуванням препарату Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, на фоні базової терапії. Голубовська О.А., Зупанець І.А., Копча В.С. 2021.

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН®. Склад: 1 флакон містить корвітин, який є комплексом кверцетину з повідном, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС С05С Х. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. У складі комплексного лікування пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіптензія. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40.



Адаптація доказательних стратегій преготовращення самоубийств во время и после пандемии COVID-19

Каждый год в мире в результате суицида умирает около 800 тыс. человек. Согласно имеющимся данным, уровень самоубийств снижается во время кризисов, однако ожидается, что он возрастет, как только непосредственный кризис пройдет. Пандемия COVID-19 влияет на факторы риска и защитные факторы в отношении самоубийства на каждом уровне социально-экологической модели. Представляем вашему вниманию обзор адаптированного материала D. Wasserman et al. (World Psychiatry, 2020; 19 (3): 294-306) в переводе Д.А. Шуненкова, под редакцией к. мед. н. В.В. Руженкова, посвященного доказательным стратегиям предотвращения самоубийств во время и после пандемии COVID-19. Научное сообщество, медицинские работники, политики и лица, принимающие решения, найдут в этой работе систематическое описание последствий пандемии для риска самоубийств на различных уровнях, а также как адаптировать доказательные вмешательства по предотвращению суицидов. Материал опубликован в журнале «Всемирная Психиатрия» (2020; 19 (3): 298-311).

Факторы, способствующие росту депрессии, тревоги, посттравматического стрессового расстройства, злоупотребления алкоголем, употребления психоактивных веществ и, в конечном счете, суицидального риска:

- на социальном уровне — экономический спад и рост препятствий для получения надлежащего медицинского обслуживания, расширение доступа к средствам осуществления самоубийства, неприемлемые сообщения в СМИ;
- на уровне общества — деприоритизация психического здоровья и профилактической деятельности;
- на семейном уровне — межличностные конфликты, пренебрежение и насилие;
- на индивидуальном уровне — безработица, бедность, одиночество, безнадежность.

Самоубийства следует предотвращать путем усиления универсальных стратегий, направленных на все население. Они включают снижение безработицы, нищеты и неравенства, приоритет доступа к психиатрической помощи, ответственное освещение в СМИ с информацией о доступных службах поддержки, предотвращение увеличения потребления алкоголя и ограничение доступа к средствам осуществления суицида. Селективные вмешательства должны быть направлены на известные группы риска, находящиеся в неблагоприятном социально-экономическом положении, новые группы, такие как работники служб оперативного реагирования и медицинский персонал, а также на лиц, потерявших близких из-за COVID-19. Индикативные стратегии предотвращения самоубийств, ориентированные на лиц, проявляющих суицидальное поведение, должны быть сосредоточены на доступных фармакологических и психологических методах коррекции психических расстройств, обеспечивая последующее наблюдение и цепь оказания помощи за счет более широкого использования телемедицины и других цифровых средств.

Влияние COVID-19 на мировое население

Каждый год приблизительно 800 тыс. человек умирают в результате самоубийства, с частотой 10,5 на 100 тыс. населения (мужчины — 13,7 и женщины — 7,5 на 100 тыс.) [1, 2]. Эти показатели ниже реальных значений в силу различий в методах мониторинга и регистрации смертей, а также культуральных факторов. Самоубийство является второй ведущей причиной смерти среди людей в возрасте от 15 до 24 лет во всем мире, и на каждую смерть от самоубийства приходится от 10 до 20 суицидальных попыток [1, 3].

Сообщалось, что во время стихийных бедствий, войн или эпидемий уровень самоубийств может снижаться на некоторое время. Однако после того, как проходит непосредственный кризис, он возрастает [4-6].

Пандемия COVID-19 представляет собой особую проблему для людей во всем мире, поскольку затрагивает как физическое, так и психическое здоровье, экономику и социальную жизнь [7-18]. Социальное

дистанцирование, меры изоляции, проблемы с работой и закрытие школ внезапно изменили социальную жизнь и повседневный распорядок дня [19-24]. Основным эффектом этих мер стало сокращение социальных контактов с последующим увеличением социальной изоляции и чувства одиночества, что связано с повышенной тревожностью, депрессией и суицидальным поведением [25, 26]. Несмотря на то что были отмечены некоторые положительные последствия пребывания дома, такие как улучшение пищевых привычек и увеличение часов сна, сообщается, что ограничения передвижения, направленные на прекращение распространения вируса, вызывают рост семейных проблем и домашнего насилия [27-29].

В систематическом обзоре показано, что семейные конфликты являются наиболее частым провоцирующим фактором суицидальных действий среди детей [30]. В Великобритании сообщалось о высокой распространенности жертв домашнего насилия среди людей, обращающихся за лечением по поводу самоповреждений [31]. Также установлено, что насилие над сексуальным партнером, жестокое обращение с детьми и пренебрежение ими связаны с попытками самоубийства [32, 33].

В результате карантина и других мер общественного здравоохранения, принятых во многих странах, ожидается возникновение глобального экономического кризиса, не менее сильного, чем в 2008 г. [16]. По прогнозам, уровень безработицы в ЕС возрастет с 6,7% в 2019 г. до 9% в 2020 г. [34]. В США более 20 млн человек потеряли работу в апреле 2020 г. Уровень безработицы вырос до 14,7%, в то время как в феврале 2020 г., до распространения вируса в стране, он составлял 3,5% [35].

По данным ООН, пандемия поразила Латинскую Америку и страны Карибского бассейна в период, когда их экономика уже была слабой и обремененной долгами [36]. Соответственно, в 2020 г. прогнозируется повышение уровня безработицы на 3,4% (с исходно высокого показателя 8,1% в 2019 г.), что приведет к увеличению числа людей, живущих в бедности или крайней нищете, на 44,7 млн человек. Кроме того, по меньшей мере 11 млн жителей Восточной Азии и Тихоокеанского региона окажутся в бедности, а 27 млн человек из Африки столкнутся с крайней нищетой [37-38].

Есть убедительные доказательства наличия связи между экономическими кризисами и ростом числа самоубийств, особенно в странах с высоким уровнем дохода, таких как страны Европы и Северной Америки, а также среди мужчин трудоспособного возраста или безработных [39, 40]. Анализ данных за период с 1970 по 2007 г. по 26 странам ЕС показал, что каждый прирост уровня безработицы на 1% связан с увеличением числа самоубийств на 0,79% в возрасте до 65 лет, при этом количество преждевременных смертей составляет от 60 до 550. Оценка последствий рецессии COVID-19 позволяет прогнозировать рост частоты самоубийств в США на 3,3-8,4% [41]. Однако предыдущие исследования также показывают,

что меры поддержки от государства могут уменьшить влияние безработицы и экономических кризисов на уровень самоубийств [41, 43].

По данным ВОЗ, по состоянию на 30 августа 2020 г. во всем мире было зарегистрировано более 838 тыс. подтвержденных смертей, связанных с COVID-19 [44]. Согласно другим анализам предполагается, что реальное число умерших в результате пандемии превосходит данные официальной статистики [45-47].

Многочисленность смертей и тот факт, что летальность от COVID-19 в основном затрагивает пожилых людей, могут вызвать в обществе безразличие и тенденцию к игнорированию глубокой боли и страданий семей, потерявших близких, что еще больше усугубляет горе. Отчеты, предсказывающие рост числа самоубийств, а также проблем с психическим здоровьем, требуют принятия соответствующих мер во время и после кризиса [9, 49-53].

Влияние пандемии COVID-19 на факторы риска и защитные факторы в отношении самоубийств

Согласно данным ВОЗ, факторы риска и защитные факторы в отношении суицидального поведения подразделяются в соответствии с социально-экологической моделью на четыре уровня: уровень общества в целом, уровень сообществ, семейный и индивидуальный. Пандемия COVID-19, вероятно, по-разному влияет на них. Некоторые факторы риска, такие как семейная история самоубийств, вообще не будут затронуты [55]. Многие модифицируемые факторы риска могут усугубляться, что приводит к повышению риска самоубийств с течением времени [56]. Распространенность стресса, нарушений сна, тревожности, депрессии, злоупотребления алкоголем и наркотиками, а также самоубийств как их крайних последствий, вероятно, возрастет [17, 57, 58]. Финансовые проблемы и беспокойство по поводу неопределенного будущего и безработицы также будут способствовать увеличению числа самоубийств [16, 17, 53].

Были описаны защитные факторы в отношении суицида, такие как эффективная психиатрическая помощь, прочные личные взаимоотношения, поддержка социальной группы, наличие жизненно важных умений/навыков, способность адаптироваться, использование позитивных стратегий преодоления трудностей, религиозные или духовные верования [5, 59].

Защитные факторы могут быть подвержены положительному или отрицательному влиянию в зависимости от экономических и социальных действий, которые будут предприняты политиками и лицами, ответственными за принятие решений, в ответ на пандемию COVID-19. При наличии адекватных и эффективных ответных мер пандемия может даже дать возможность укрепить усилия по предупреждению самоубийств [50, 52]. Ожидаемые последствия пандемии для каждого фактора риска и защитного фактора на уровне сообществ, социальном, семейном и индивидуальном уровнях кратко изложены в таблицах 1-4.

Доказательные стратегии преготовращення самоубийств во время пандемии COVID-19

Зачастую для классификации вмешательств, направленных на предотвращение суицида, используется универсально-селективно-индикативная модель (USI), в которой различные группы населения подразделяются в зависимости от уровня суицидального риска [60, 61]. Универсальные стратегии предотвращения самоубийств касаются каждого человека в определенной популяции (например, нация, страна, местное сообщество) и направлены на:

- повышение осведомленности о самоубийствах и психическом здоровье;
- устранение барьеров для оказания медицинской помощи;
- стимулирование активного обращения за медицинской помощью;
- усиление защитных факторов, таких как социальная поддержка и навыки совладания;
- снижение последствий экономических спадов.

Примерами универсальных мер вмешательства являются информационно-просветительские кампании и образовательные программы, ограничение доступа к средствам осуществления самоубийства, рекомендации для ответственного освещения в СМИ и правительственные меры по преодолению экономических кризисов.

Селективные стратегии предотвращения самоубийств предназначены для конкретных групп, которые характеризуются повышенной предрасположенностью к суицидальному поведению, таких как люди с психическими расстройствами; лица, злоупотребляющие алкоголем и наркотиками; заключенные; жертвы физического и сексуального насилия; члены ЛГБТК-сообщества; мигранты; те, кто потерял близких. Скрининговые программы в медицинских или других учреждениях, обучение персонала первичного звена здравоохранения, психологическая поддержка и коррекция проблем, связанных с психическим здоровьем и злоупотреблением психоактивными веществами у людей, которые еще не проявляют признаков суицидальных наклонностей, — все это считается селективными мерами предотвращения самоубийств.

Индикативные стратегии предотвращения самоубийств ориентированы на лиц группы высокого риска, проявляющих признаки суицидального поведения. Они направлены на своевременную и надлежащую оценку риска самоубийства и борьбу с ним с помощью индивидуального сопровождения, предоставление рекомендации для получения психиатрического лечения и ухода, мероприятий по обучению навыкам, а также групп поддержки.

К числу наиболее эффективных мер предотвращения самоубийств относятся [55, 62, 63]:

1. Ограничение доступа к средствам осуществления суицида.
2. Меры, направленные на снижение злоупотребления алкоголем.
3. Программы повышения осведомленности, проводимые в учебных заведениях.
4. Фармакологическое и психологическое лечение депрессии.
5. Цепь оказания помощи и последующего наблюдения за лицами группы риска.
6. Ответственное освещение в СМИ.
7. Политические меры по снижению последствий экономических спадов.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Табл. 1. Факторы риска / защитные факторы в отношении самоубийств на социальном уровне и возможное влияние (положительное или отрицательное) пандемии COVID-19 на них		
Факторы	Влияние пандемии COVID-19	
Факторы риска		
Экономический спад	Рост финансовых проблем, безработицы, беспокойства о будущем	–
Трудности получения медицинской помощи	Повышение нагрузки на системы здравоохранения	–
	Возросшее перераспределение ресурсов в пользу реализации неотложных мер реагирования на пандемию	–
	Снижение внимания к психиатрической помощи	–
	Сокращение числа обращений за помощью из-за карантинных мероприятий	–
	Сокращение количества обращений за помощью из-за страха заразиться	–
	Стигматизация, связанная с инфекцией или проблемами психического здоровья	–
Доступ к средствам осуществления самоубийства	Увеличение закупок и накопления запасов медикаментов или огнестрельного оружия	–
Неприемлемые сообщения в СМИ	Спекуляции о причинах конкретных суицидальных актов; освещение связанных с пандемией самоубийств	–
Защитные факторы		
Эффективная психиатрическая помощь	Закрытие или снижение деятельности психиатрической службы	–
	Увеличение ресурсов для телемедицины и цифровых средств	+
Законодательная деятельность, касающаяся экономики и социального неравенства, мер социального обеспечения, доступности медицинской помощи, национальных профилактических программ	Снижение акцента на профилактические программы из-за экономических последствий пандемии	–
	Увеличение государственного финансирования здравоохранения в целом	+
	Увеличение краткосрочных и/или долгосрочных мер социального обеспечения	+
	Возможности для укрепления систем охраны психического здоровья	+
Примечания: + = положительное влияние, – = отрицательное влияние.		

Табл. 2. Факторы риска и защитные факторы в отношении самоубийств на уровне сообществ и возможное влияние (положительное или отрицательное) пандемии COVID-19 на них		
Факторы	Влияние пандемии COVID-19	
Факторы риска		
Дискриминация	Деприоритизация (исключение из числа приоритетных тем) психического здоровья	–
Стресс в результате аккультурации и дезорганизации	Повышенный стресс у людей, которые в настоящее время избегают конфликтов или остаются в лагерях беженцев во время пандемии	–
	Снижение эффективности карантинных мероприятий в таких условиях	–
Защитные факторы		
Социальная интеграция, социальные жизненные условия, локальная профилактика, реабилитационные программы	Деприоритизация профилактической деятельности	–
	Возможности для увеличения объема ресурсов, выделяемых на профилактическую деятельность	+
Примечания: + = положительное влияние, – = отрицательное влияние.		

Все превентивные стратегии требуют корректировки и адаптации в свете новых трудностей, вызванных пандемией COVID-19.

Универсальные вмешательства
Снижение последствий безработицы, бедности и неравенства

Безработица, бедность и неравенство представляют собой основные факторы суицидального риска, которые значительно усугубляются нынешним глобальным кризисом. Исследования в странах с высоким уровнем дохода по вопросу о связи между политикой социальной защиты и уровнем самоубийств показывают, что различные стратегии могут оказывать разное воздействие [65]. Активная политика на рынке труда, включая помощь в поиске работы, профессиональную подготовку и субсидируемую занятость, оказывает положительное влияние на здоровье и качество жизни [66].

Более конкретно, на индивидуальном уровне программы помощи в поиске работы, включающие психологические компоненты, такие как повышение уверенности в себе и самооценки, оказывают положительное влияние на психическое здоровье: снижают депрессию, тревогу и симптомы дистресса. На национальном уровне увеличение государственных расходов на активную политику на рынке труда снижает влияние безработицы на уровень самоубийств [41, 67, 68].

Было подсчитано, что повышение инвестиций в эту политику на каждые 10 долларов США на человека, снижает влияние безработицы на самоубийства на 0,038% [41]. Если бы расходы на активную политику на рынке труда превышали 190 долларов США на человека в год, рост безработицы не оказывал бы никакого влияния на уровень самоубийств [41]. Эти выводы свидетельствуют о необходимости принятия конкретных правительственных мер.

Табл. 3. Факторы риска и защитные факторы в отношении самоубийств на семейном уровне и возможное влияние (положительное или отрицательное) пандемии COVID-19 на них		
Факторы	Влияние пандемии COVID-19	
Факторы риска		
Одиночество	Усиление изоляции и отсутствие социальной поддержки	–
Конфликт в отношениях, разлад, потеря	Усиление конфликтов и разногласий по мере того, как на отношения накладывается дополнительное напряжение	–
	Снижение возможностей контакта с людьми вне дома, которые могут оказать поддержку	–
	Потеря других значимых людей	–
Травмы и жестокое обращение	Рост межличностного насилия и жестокого обращения в семьях или общинах, поскольку люди вынуждены находиться в пределах своих жилищ	–
	Снижение доступа к помощи	–
Защитные факторы		
Прочные личные взаимоотношения	Сокращение возможностей для совместного пребывания и деятельности	–
	Улучшение отношений с помощью новых способов общения или наличия большего количества свободного времени для общения с другими людьми	+
	Улучшение отношений в семьях благодаря большому количеству свободного времени для совместных занятий (как детей, так и взрослых)	+
Примечания: + = положительное влияние, – = отрицательное влияние.		

Табл. 4. Факторы риска и защитные факторы в отношении самоубийств на индивидуальном уровне и возможное влияние (положительное или отрицательное) пандемии COVID-19 на них		
Факторы	Влияние пандемии COVID-19	
Факторы риска		
Психические расстройства (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство)	Повышенная заболеваемость психическими расстройствами	–
	Усугубление симптомов существующих психических расстройств	–
	Снижение приверженности лечению	–
Финансовые проблемы	Потеря работы или финансов из-за экономического кризиса	–
Безнадежность	Усиление безнадежности из-за потенциальной потери друзей и семьи, потери работы и общей неопределенности	–
Вредное употребление алкоголя/наркотиков	Рост употребления алкоголя/наркотиков	–
Хроническая боль	Обострение хронической боли из-за ухудшения терапии и усиления стресса	–
Защитные факторы		
Жизненно важные умения, навыки и образ жизни: решение проблем, позитивные стратегии преодоления трудностей, способность адаптироваться	Повышение осведомленности о методах самопомощи и позитивных стратегиях преодоления трудностей с помощью СМИ и интернета	+
	Увеличение времени для самопомощи	+
	Принятие неадаптивных стратегий преодоления трудностей (например, отрицание, самобичевание)	–
Религиозные или духовные верования	Затруднение принятия участия в религиозных церемониях из-за карантинных мер	–
	Рост религиозных или духовных практик в домашних условиях	+
Питание и диета	Расширение возможностей для более здорового питания	+
	Негативное влияние на диету из-за нерегулярного питания и частых перекусов	–
Физическая активность	Снижение физической активности из-за карантинных мероприятий	–
	Повышенная физическая активность за счет большей доступности свободного времени	+
Сон	Улучшение режима сна за счет нового рабочего распорядка	+
	Плохой сон из-за беспокойства, повышенной тревожности и стресса	–
Примечания: + = положительное влияние, – = отрицательное влияние.		

Было установлено, что выплата предельно допустимого пособия по безработице в США ассоциировалась со снижением влияния экономического спада на уровень самоубийств [69]. Аналогичным образом, в европейских странах система защиты от безработицы снижает негативное воздействие безработицы на уровень самоубийств [70]. В такой ситуации принятие политики, связанной с гарантированным базовым доходом (UBI), во время и после пандемии COVID-19 может значительно снизить ее социальные и психологические издержки. UBI определяется как «периодическая денежная выплата, безоговорочно предоставляемая всем в индивидуальном порядке, без проверки материального положения и необходимости выполнения работы» [71].

Показано, что вмешательства, в ходе которых отдельные лица или семьи безоговорочно обеспечивались достаточным

денежным пособием, оказывают положительное влияние на участие в образовательных программах и на некоторые исходы в области здравоохранения, включая психическое здоровье [72, 73].

Потеря жилья может стать значимым триггером для суицидального кризиса. Например, число самоубийств, связанных с выселением и лишением права выкупа, удвоилось в период с 2005 по 2010 гг. во время жилищного кризиса в США и значительно способствовало росту числа самоубийств [75, 76]. Жилищные меры, такие как переселение бездомных людей в более благополучные районы или улучшение материально-бытовых условий, помогают уменьшить проблемы, связанные с психическим здоровьем [77]. Во время пандемии в некоторых странах применялась политика субсидирования расходов на оплату жилья, и ее влияние на психическое здоровье должно быть оценено.

Ограничение доступа к средствам осуществления суицида

Достоверных данных о методах самоубийства немного. В глобальном обзоре было показано несколько различий в предпочтительных средствах самоубийства между странами и регионами одной страны. Наиболее часто используемыми методами были повешение, самоотравление и применение огнестрельного оружия [78]. Авторы недавнего систематического обзора 16 исследований выявили, что повешение (81,3%), применение огнестрельного оружия (56,3%), отравление/передозировка (43,7%) и прыжки с высоты (18,7%) являются наиболее распространенными зарегистрированными методами самоубийства [79].

Ограничение доступа к средствам осуществления суицида реализуется через различные точки приложения, такие как [62, 85]:

- ограничения в размере упаковок лекарств;
- использование антидепрессантов, которые не опасны при передозировке;
- техника безопасности и более безопасный дизайн помещений для больниц и тюрем;
- более строгое законодательство в отношении огнестрельного оружия;
- установка барьеров и защитных сеток на местах возможных прыжков;
- ограничение доступа к высоколетальным пестицидам.

Эффективность этих стратегий подтверждается убедительными доказательствами [63]. Планируемые суицидальные действия могут быть отложены, если люди лишены возможности реализовать выбранный метод, что увеличивает вероятность предотвращения самоубийств [86]. Более того, при импульсивных суицидальных актах люди склонны использовать наиболее легкодоступный метод. Если в такой ситуации доступных смертельных методов нет, то суицидальный кризис может пройти, либо использование менее смертельного метода приведет к нелетальным исходам.

Правительствам на национальном и региональном уровнях рекомендуется ограничить и усилить контроль за продажей средств осуществления самоубийств, таких как огнестрельное оружие и пестициды. Кроме того, следует рассмотреть возможность временного ограничения количества некоторых лекарств (например, анальгетиков), продаваемых одному человеку. Важное значение имеют стратегии и политика информирования общественности, направленные на обеспечение или усиление безопасного хранения в домашних условиях огнестрельного оружия и медикаментов, а также пестицидов на складах [90]. Необходимо повысить осведомленность общественности путем информирования о важности ограничения доступа к средствам осуществления суицида [49].

Меры, направленные на снижение злоупотребления алкоголем

Есть доказательства, что употребление алкоголя связано с повышенным риском суицидального поведения [91-93]. Было показано, что сокращение пагубного употребления алкоголя с помощью политики и различных вмешательств эффективно снижает уровень самоубийств, особенно среди мужчин [94, 95].

Глобальная стратегия ВОЗ по сокращению вредного употребления алкоголя определила такие области для национальных действий [97]:

- лидерство, информированность и приверженность;
- ответные меры служб здравоохранения;
- действия по месту жительства;
- политика и контрмеры в отношении управления транспортными средствами в состоянии алкогольного опьянения;
- доступность/маркетинг спиртных напитков;
- ценовая политика;

- сокращение негативных последствий употребления спиртных напитков и алкогольной интоксикации;

- сокращение воздействия на здоровье населения алкогольных напитков, произведенных незаконно или неорганизованным сектором;

- мониторинг и эпиднадзор.

Психосоциальные кризисы на фоне пандемии COVID-19, такие как семейные конфликты, безработица и финансовые проблемы, могут спровоцировать злоупотребление алкоголем. Это повышает суицидальный риск за счет усиления импульсивности, агрессивности, одиночества и безнадежности [98].

Увеличение числа последующих консультаций лиц, подверженных риску злоупотребления алкоголем, пропаганда умеренного приема алкоголя и онлайн-инструменты мониторинга могут противодействовать росту вредного употребления алкоголя [49].

Информирование общественности о психическом здоровье и суициде

За последние десятилетия общественное мнение изменилось, о чем свидетельствуют увеличение грамотности в области психического здоровья и более высокая расположенность к принятию профессиональной помощи при проблемах, связанных с психическим здоровьем [100]. Это, по крайней мере частично, связано с международными, национальными и местными кампаниями по повышению осведомленности о психическом здоровье. Однако улучшения в отношении стигматизации и дискриминации, связанных с проблемами психического здоровья, не наблюдаются [101].

Обеспокоенность последствиями пандемии COVID-19 для психического здоровья растет. Поэтому международные организации, такие как ВОЗ и ООН, а также национальные и местные органы власти выделяют ресурсы и издают рекомендации с целью укрепления психического здоровья и повышения осведомленности о потенциальном увеличении проблем и суицидов во время пандемии [102-105].

Помимо повышения уровня знаний и грамотности в области психического здоровья, ключевые аспекты ресурсов по профилактике самоубийств должны способствовать усилению возможностей населения в плане выработки навыков совладания с трудностями. Необходимы предоставление полезных советов, поощрение поведения, направленного на поиск помощи, и доступное информирование о том, где ее можно получить.

Вмешательства, проводимые на базе учебных заведений

Молодые люди являются группой риска в отношении совершения самоубийства. Во всем мире суицид является второй ведущей причиной смерти среди лиц в возрасте от 15 до 24 лет [1]. Около 13,4% детей и подростков имеют диагностированное психическое расстройство [106]. Процент молодых людей, сообщающих о таких симптомах, связанных с психическим здоровьем, как депрессия или тревога, составляет 30,4 и 23,3% соответственно [107, 108].

Убедительные доказательства эффективности вмешательств, проводимых на базе учебных заведений, были продемонстрированы в усилении поведения, направленного на поиск помощи, повышении осведомленности о психическом здоровье и факторах риска самоубийства, а также снижении частоты суицидальных попыток и мыслей [109-113].

Во время пандемии COVID-19 учебные заведения часто закрывались, или физическая посещаемость существенно снизилась, что привело к сокращению либо полному прекращению вмешательств в области психического здоровья, проводимых на базе учебных заведений [23, 24, 114]. Во время пандемии существенно пострадали отношения

со сверстниками, которые важны для развития самостоятельности и независимости в подростковом возрасте. Более широкое использование социальных сетей, заменяющее реальные отношения со сверстниками, может привести к патологическому использованию интернета, более высокому риску кибербуллинга и другим негативным последствиям для здоровья, таким как тревога, депрессия и суицидальные наклонности [115-117].

Правительствам на национальном и региональном уровнях рекомендуется возобновить вмешательства, проводимые на базе учебных заведений. Следует увеличить доступность онлайн-ресурсов по вопросам психического здоровья молодежи и информирование о том, как получить поддержку. Учителям и родителям рекомендуется обсуждать с детьми и подростками пандемию и чувства, связанные с ней.

Освещение в СМИ

Безответственное освещение в СМИ может способствовать суицидальному поведению за счет придания суицидам сенсационного характера или чрезмерного внимания к зрелищным самоубийствам [118, 119]. Однако защитное действие может быть достигнуто путем ответственного освещения самоубийств, а также просвещения общественности [63, 120].

Основные принципы ответственного освещения в СМИ включают [121]:

- отказ от превращения суицида в сенсацию или выставления как нормального события;
- ограничение описания методов и мест его совершения;
- отказ от показа фотографий, видео и ссылок в соцсетях;
- предоставление информации об эффективности профилактики самоубийств и о том, где можно получить помощь.

При пандемии рекомендуется повысить осведомленность журналистов о существующих рекомендациях ВОЗ по ответственному освещению событий в СМИ, а также разработать и распространить адаптированные на местном уровне рекомендации по снижению превращения самоубийств, особенно если они связаны с пандемией, в сенсации [49, 121, 122]. Время, затрачиваемое на поиск информации в СМИ, может значительно увеличиваться во время кризисных событий, что усиливает дистресс. Таким образом, рекомендуется ограничить воздействие СМИ во время пандемии [123].

Доступ к медицинскому обслуживанию

Надлежащая и доступная медицинская помощь при психических расстройствах, употреблении психоактивных веществ и соматических заболеваниях эффективна в снижении риска самоубийств [55, 124]. Из-за возросшего давления на систему здравоохранения во время пандемии COVID-19 адекватная помощь при психических расстройствах может быть исключена из числа приоритетных тем. Дополнительное сокращение доступа, вероятно, связано с закрытием частных учреждений и увеличением числа отпусков по болезни специалистов в области психического здоровья.

Проблемы с психическим здоровьем и суицидальное поведение среди медицинских работников «на передовой», служб оперативного реагирования и других медицинских работников во время пандемии могут усиливаться из-за их решающей роли, связанной с высоким стрессом [5, 17, 125-129].

Необходимы меры по оказанию финансовой поддержки служб охраны психического здоровья, обеспечению их доступности, увеличению численности персонала и предоставлению инструментов для самопомощи

в режиме онлайн. Местным системам здравоохранения рекомендуется планировать и корректировать распределение ресурсов для поддержания или улучшения лечения и последующего наблюдения за пациентами с психическими расстройствами, а также внедрять и укреплять использование телемедицины [52, 130].

Селективные вмешательства

Обучение персонала первичного звена

Обучение персонала первичного звена — широко используемая стратегия снижения риска самоубийств, даже если данные, подтверждающие ее эффективность, в основном получены в неконтролируемых исследованиях [64, 131]. Она включает обучение ключевых фигур, таких как учителя, сотрудники служб оперативного реагирования или менеджеры по персоналу, для выявления лиц, склонных к самоубийству, и направления их в соответствующие службы [55, 64].

Во время пандемии следует обеспечить непрерывное обучение в режиме онлайн или очно в соответствии с местными правилами, касающимися социальной дистанции. Также рекомендуется принять меры по увеличению числа волонтеров для участия в этих программах.

Вмешательства в группах риска

Считается, что лица с психическими заболеваниями наиболее подвержены влиянию психосоциальных последствий пандемии из-за корреляции между психическими расстройствами и поведением, ассоциированным с риском для здоровья (например, курение, ожирение, употребление алкоголя, низкая приверженность мерам предосторожности) и его осложнений [136-138]. Информационно-пропагандистские вмешательства и более тщательное последующее наблюдение за пациентами с тяжелыми психическими нарушениями могут помочь повысить комплаенс, своевременно выявлять и вмешиваться при неотложных ситуациях, связанных с проблемами в сфере психического здоровья.

Помимо увеличения уровня безработицы, глобальный кризис усугубляет существующее социально-экономическое неравенство [42, 139]. Установлено, что мигранты, различные культуральные и этнические меньшинства, а также социально-экономические группы, находящиеся в неблагоприятном положении, в меньшей степени способны придерживаться рекомендации «оставайтесь дома» и, следовательно, более подвержены воздействию вируса [140-143]. Эти группы в значительной мере совпадают с группами повышенного риска самоубийства.

В отношении уязвимых групп населения необходимо проведение специальных вмешательств, направленных на расширение доступа к медицинскому обслуживанию и сокращение социально-экономического неравенства с помощью политики в области рынка труда и соцобеспечения.

Другим важным следствием глобального кризиса является рост домашних конфликтов и насилия, а также над сексуальным партнером [29]. Необходимо принятие мер общественного здравоохранения по предотвращению домашнего насилия, которые должны быть адаптированы к нынешней ситуации [144]. Адекватное наблюдение следует обеспечивать путем проведения регулярных опросов и дистанционных консультаций с системой здравоохранения. Для снижения и предотвращения негативного воздействия на психическое здоровье жертвы домашнего насилия и насилия со стороны сексуального партнера должны быть направлены на доказательные вмешательства.

Початок на стор. 45

Например, они могут быть основаны на когнитивно-поведенческой терапии, проводиться онлайн или очно [145].

Пациенты с COVID-19 и медицинские работники «на передовой» также особенно уязвимы к негативным психологическим исходам [10, 146-148]. Поэтому необходимо проводить вмешательства по повышению осведомленности о психическом здоровье, развитию эффективных навыков совладания, уменьшению первичных и вторичных симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и снижению социальной изоляции. Следует планировать обследования на предмет оценки психического здоровья и обеспечивать направление на доказательное лечение.

Описанное ранее влияние пандемии в виде роста социальной изоляции и одиночества становится особенно тревожным в случае пожилых людей. В недавнем исследовании было показано, что возраст от 59 до 80 лет ассоциировался с более высокими уровнями депрессии, тревоги и симптомов ПТСР во время пандемии по сравнению с более молодыми группами [157]. Телефонные звонки и онлайн-платформы могут представлять собой ценные инструменты для снижения чувства одиночества и социальной изоляции, даже если среди пожилых людей существует неравенство в доступе к цифровым ресурсам или уровне грамотности, необходимой для их использования [158].

Индикативные вмешательства Лечение психических расстройств

Существуют убедительные доказательства эффективности фармакологического и психологического лечения психических расстройств с целью снижения суицидального поведения [55, 63, 159-163]. В фармакоэпидемиологических исследованиях был показан протективный эффект назначения антидепрессантов в отношении суицида [64]. Сообщалось, что антидепрессанты уменьшают суицидальные мысли и поведение у взрослых и пожилых пациентов [165, 166]. В литературе систематически сообщается об антисуицидальных эффектах лития — как в клинических выборках, так и в общей популяции [167, 168]. Другие стабилизаторы настроения, такие как вальпроаты, ламотридин и карбамазепин, также могут оказывать антисуицидальное действие [169]. Антипсихотики второго поколения эффективны в снижении суицидального риска у лиц с шизофренией [170-172]. Многообещающие результаты получены в отношении применения кетамина. Обнаружено, что однократная инфузия уменьшает суицидальные мысли в течение от одного дня до одной недели у депрессивных пациентов с суицидальными мыслями, однако долгосрочные эффекты еще не изучались [173-175].

Касаемо психотерапевтических методов показано, что индивидуальная когнитивно-поведенческая терапия значительно снижает суицидальные мысли и поведение по сравнению со стандартным лечением [162, 176]. В недавнем метаанализе установлено, что диалектическая поведенческая терапия эффективна в снижении суицидального поведения и повторных попыток, особенно у женщин с пограничным расстройством личности [177]. В отношении предотвращения суицидальных мыслей и поведения эффективны краткосрочные вмешательства, направленные на выявление и нормализацию признаков, развитие навыков совладания и усиление доступности социальной поддержки, профессиональной помощи, а также планирования выхода из кризисных ситуаций [178, 179].

В связи с вероятным ростом психических расстройств, специалистам, предоставляющим услуги в области психического здоровья, рекомендуется продолжать лечение и обследования

лично (по возможности) или онлайн, а также увеличить оценку лиц из группы риска [49]. Местным и национальным системам здравоохранения следует предоставлять рекомендации для дистанционного обследования при психических расстройствах и определения риска самоубийства. Поскольку люди, не получающие лечения, имеют более высокий риск самоубийства, следует обеспечить надлежащую помощь при тревожных, депрессивных симптомах, симптомах ПТСР, алкогольной и наркотической зависимости, психотических и других психических расстройствах [55, 183].

Цепь оказания помощи и последующего наблюдения

Цепь оказания помощи — это интегрированная модель, в которой эффективность оказания медицинской помощи обеспечивается общей координацией между различными службами и мероприятиями [184]. Первичная медико-санитарная помощь, больницы и общественные службы связаны и интегрированы за счет местных соглашений с целью создания путей выявления и лечения конкретных заболеваний или длительных состояний.

Было показано, что непрерывная и функционирующая цепь оказания помощи с адекватным последующим наблюдением за пациентами эффективна в снижении самоубийств для лиц из группы риска. В связи с растущими требованиями к системам здравоохранения во время пандемии COVID-19, вероятно, произойдет нарушение цепи оказания помощи и задержка последующего наблюдения за психиатрическими пациентами, что потенциально негативно скажется на риске самоубийства.

Решающее значение в обеспечении непрерывности медицинской помощи имеет содействие вовлечению в процесс терапии. Рекомендуемой стратегией вовлечения суицидальных личностей является психообразование относительно важности последующего лечения и амбулаторного приема в течение первой недели после выписки [185, 186]. Последующие контакты с пациентом после выписки, основанные на использовании современных технологий (например, электронная почта и текстовые сообщения), показали многообещающие результаты в повышении приверженности лечению и снижении суицидального поведения [187, 188].

Телемедицина во время пандемии COVID-19

Во время пандемии психиатрическая помощь сталкивается со значительными проблемами, связанными с нехваткой персонала, сокращением ресурсов и риском того, что медицинские службы могут стать источниками заражения. Телемедицина является одним из лучших инструментов для решения этих проблем и одновременного удовлетворения ожидаемого роста спроса на психиатрическую помощь.

Телемедицина определяется как дистанционное оказание медицинской помощи с помощью технологий [189]. Она обычно включает двустороннюю удаленную аудио- и видеосвязь между пациентами и медицинскими работниками [190]. Однако другие формы, такие как приложения для самопомощи или веб-сайты, могут поддерживать телемедицинскую психиатрическую помощь и предоставлять дополнительные возможности для лечения [191].

Есть несколько преимуществ расширения телемедицины в области охраны психического здоровья:

1. Психиатрическая диагностика и лечение подходят для применения в условиях телемедицины, поскольку проводятся посредством интервью, а не физического обследования [192].
2. Затраты на телемедицину могут быть ниже по сравнению с традиционной психиатрической помощью [193, 194].

3. Снижаются другие трудности традиционных подходов к психиатрической помощи, такие как стигматизация [195].

К трудностям, ограничивающим использование телемедицины, относятся отсутствие доступа к интернету, необходимых электронных устройств или технологических возможностей получателей услуг, особенно лиц пожилого возраста или страдающих серьезными психическими заболеваниями [198, 199]. Покрытие телемедицины путем страховки может быть ограничено, и для обеспечения широкой доступности цифровых медицинских услуг населению необходима интеграция в системы здравоохранения [200-202].

Юридические и этические проблемы связаны с хранением и обменом персональными данными, безопасностью общения с пациентами, конфиденциальностью для больного в месте проведения дистанционной консультации и трудным выбором в ситуациях, когда традиционный личный визит необходим для достижения наилучшего эффекта лечения [191, 196]. Дистанционное ведение пациентов с острым суицидальным риском ставит очень важные этические вопросы и должно осуществляться с привлечением семьи и микросоциального окружения больного. Важна доступная прямая связь с экстренными службами в тех случаях, когда попытки побудить суицидента обратиться за помощью оказываются безуспешными. В большинстве стран отсутствует правовое регулирование телемедицины, которое крайне необходимо.

Имеются некоторые свидетельства эффективности вмешательств по предотвращению суицида, усовершенствованных при помощи современных технологий [203]. В неуправляемых цифровых вмешательствах по самопомощи было показано снижение суицидальных мыслей и связанных с суицидом симптомов у лиц с выраженными психиатрическими проблемами или самоповреждением, тогда как в других — снижение суицидальных мыслей, но не самоповреждения или суицидальных попыток, по сравнению с контролем в виде пребывания в листе ожидания или вмешательствами по самопомощи [194, 204, 205, 207]. Вмешательства по предотвращению суицида, усовершенствованные при помощи современных технологий, могут быть более эффективными у молодых людей, так как они лучше знакомы с современными технологиями и хорошо их воспринимают [208]. Потенциал в снижении повторных попыток самоубийства был продемонстрирован для контакта, устанавливаемого путем коротких текстовых сообщений, за счет инициирования связи со службой поддержки в кризисных состояниях [209].

Уровень совпадения психиатрических диагнозов, установленных в ходе очного обследования и путем использования телемедицины, представляется высоким, что указывает на ее потенциальную практичность [210]. Кроме того, телепсихиатрия была признана экономически эффективной и, как представляется, полезной в качестве кризисного вмешательства [211, 212]. Таким образом, существуют различные преимущества внедрения телемедицины, а также некоторые доказательства для ее использования в предотвращении самоубийств. Из-за ограниченности методологических аппаратов, применявшихся в предыдущих исследованиях по телемедицине, требуются более качественные исследования [205].

Во время пандемии COVID-19 стало очевидным, что большое количество визитов можно проводить дистанционно, инфраструктура телемедицины широко доступна, а сама пандемия представляет собой возможность расширить ее использование [213-215]. Сообщалось, что телепсихиатрия может быть эффективна для выявления симптомов в сфере психического здоровья у пациентов с COVID-19 и оптимизации лечения, или же онлайн-обследования

полезны как до приемов врача, так и в качестве последующего наблюдения [216, 217]. Таким образом, непрерывная медицинская помощь становится возможной в то время, когда системы здравоохранения перегружены [218].

Также стали очевидными существующие и новые проблемы, связанные с использованием телемедицины в психиатрической помощи. Необходимо в ближайшее время установить новые протоколы обследования и терапии [213, 217]. Остаются актуальными вопросы приватности, конфиденциальности и доступности. Требуются тихие места и наушники, а в случае ограниченной приватности следует использовать формат вопросов «да/нет». Эти проблемы могут касаться одних людей больше, чем других. Например, более низкий социально-экономический статус может отражаться в меньшей жилой площади и, следовательно, приводить к снижению приватности. У пожилых пациентов встречается отсутствие доступа к электронным устройствам [217]. Серьезное препятствие для доступности такой помощи представляют собой наличие ограниченных возможностей и технологическая неграмотность [219, 220]. Социальные аспекты традиционных медицинских подходов теряются при использовании телемедицины, и это может являться значительной проблемой для некоторых категорий психиатрических пациентов [221].

Необходима непрерывная оценка телемедицины. Инфраструктура требует совершенствования и роста, чтобы противостоять уникальным проблемам во время пандемии в краткосрочной перспективе. Перспектива сохранения этих изменений в долгосрочный период и улучшения оказания медицинской помощи является ценной возможностью, которая должна направлять усилия руководящих органов [222, 223]. Несмотря на то что доказательства в отношении применения телемедицины специально для предотвращения самоубийств ограничены, некоторые преимущества уже были отмечены [197, 203].

Выводы

Непрерывное и более активное осуществление мер по предупреждению самоубийств на фоне и после пандемии COVID-19 имеет глобальное значение. Профилактика самоубийств должна быть приоритетом как для руководящих органов, так и для медицинских работников, и ее нельзя откладывать.

Анализ факторов риска и защитных факторов показывает, что большинство из них подвержены воздействию, и пандемия может иметь как положительные, так и отрицательные последствия. Однако отрицательный эффект, по-видимому, больше. Таким образом, прогнозируемый рост проблем в сфере психического здоровья и самоубийств, скорее всего, произойдет [9, 13-15, 17, 49-53, 224].

Выбор стратегий предотвращения самоубийств, основанных на убедительных доказательствах, остается крайне важным на протяжении всего кризиса. Однако люди сталкиваются с уникальными проблемами, обусловленными необходимостью принятия срочных мер и отсутствием доказательной базы, указывающей на то, как следует адаптировать вмешательства. Адаптация и усиление могут быть более эффективными в одних регионах или странах по сравнению с другими из-за различий в местных уровнях самоубийств, уже проводимых вмешательствах, состоянии местной системы здравоохранения и службы психиатрической помощи или локальной и государственной политики. Необходимы подтверждающие исследования для изучения того, какие адаптации эффективны с учетом различных культуральных, экономических и медицинских условий.

Тривожний розлад: сучасний погляд на медикаментозне лікування та психотерапевтичну корекцію крізь призму доказової медицини

У березні 2021 р. в онлайн-форматі відбулася Х науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології», де провідні вітчизняні та іноземні фахівці озвучили сучасні погляди щодо менеджменту пацієнтів із нейропсихічними захворюваннями. Розлади тривожного спектра, що вражають осіб працездатного віку та суттєво знижують якість життя, є однією з найактуальніших проблем сьогодення. Нині ефективні та доказові методи лікування тривожних розладів (ТР) включають застосування медикаментів та психотерапевтичної корекції. Сучасним принципам ведення таких пацієнтів на засадах доказової медицини присвятив доповідь д. мед. н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету Михайло Михайлович Орос.



M.M. Орос

Поширеність та особливості ТР

ТР супроводжуються почуттям надмірного страху, тривоги та пов'язаними з ними поведінковими порушеннями. На ТР хворіють 3-5% загальної популяції, причому жінки – у 2-5 разів частіше, ніж чоловіки. Серед них одне з чільних місць посідає панічний розлад (ПР), що характеризується періодичними епізодами панічних атак.

ПР може виникати у будь-якому віці, але найчастіше має місце у 18-45 років (Memon et al., 2018). При цьому 68% ПР розвиваються в активному працездатному віці, що зумовлює значні моральні та матеріальні втрати.

ПР часто поєднується із іншими психічними патологіями, зокрема депресією, соціальними фобіями, генералізованим тривожним (ГТР), біполярним афективним розладами (Imai et al., 2014). Майже у 25% пацієнтів із ПР має місце агорафобія. Наявність останньої збільшує тяжкість та погіршує наслідки захворювання (Kessler et al., 2006).

Терапія

Сучасне ведення хворих на ТР полягає у застосуванні медикаментозних та немедикаментозних методів лікування. Серед останніх важливу роль відіграє когнітивно-поведінкова терапія (КПТ).

Нині найбільша доказова база та позитивне співвідношення користі й ризику щодо лікування ТР притаманні селективним інгібіторам зворотного захоплення серотоніну (СІЗС) та інгібіторам зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗСН), а також КПТ.

Дюксет (діюча речовина – дулоксетин, виробник «Нобель Ілч») як представник ІЗСН широко використовується в межах терапії першої лінії як ГТР, так і великого депресивного розладу (ВДР). На українському фармринку Дюксет доступний у дозуваннях 30 та 60 мг.

Професор представив результати двох досліджень, присвячених порівнянню впливу дулоксетину, флуоксетину та плацебо, а також дулоксетину, пароксетину та плацебо у лікуванні ВДР. Було продемонстровано найвищу ефективність дулоксетину порівняно із флуоксетином, пароксетином та плацебо (рис. 1). Згідно з даними випробування, в якому порівнювали ефективність застосування дулоксетину, мілнаципрану та венлафаксину щодо впливу на рівень норадреналіну, останній на тлі приймання

дулоксетину підвищувався швидше, що й лежить в основі його виразнішого антидепресивного ефекту (рис. 2).

Дюксет — це антидепресант, що чинить як виразну протитривожну, так і знеболювальну дію завдяки здатності дулоксетину сповільнювати передачу больових імпульсів у ЦНС. Дулоксетин сприяє підвищенню рівня серотоніну та норадреналіну у низхідних антиноцицептивних шляхах спинного мозку, підвищуючи тим самим поріг чутливості до болю. Саме тому Дюксет можна застосовувати як препарат вибору при ТР та психогенному больовому синдромі.

Доповідач також навів дані В. Bandelow et al. (2015), згідно з якими у лікуванні ТР одним із найефективніших препаратів є есциталопрам (нателер – антидепресант № 1 для лікування тривожних компонентів). На сьогодні одним із широко застосовуваних у практиці лікарня-психіатра СІЗС є **Ессобел** (діюча речовина – есциталопрам; виробник «Нобель Ілач»).

Порівняно з іншими представниками СІЗС Ессобел характеризується такими перевагами:

- не спричиняє блокаду адренергічних та холінергічних рецепторів;
- не чинить кардіотоксичного, холінолітичного та седативного ефектів;
- не викликає фізичної та психічної залежності;
- не викликає синдрому відміни.

R. Greenblatt et al. (1998) виконали порівняння взаємодії C133C та ізоферментів групи цитохрому P450, яку слід враховувати при комбінуванні антидепресанту з іншими ліками (наприклад, антигіпертензивними засобами, статинами тощо). Було виявлено, що чим меншою є взаємодія препарату з цитохромом P450, тим безпечніше поєднувати медикаменти різних фармакологічних груп, що важливо для пацієнтів із коморбідностями.

Таким чином, Ессобел є оптимальним засобом для лікування осіб із супутніми розладами. Крім високої ефективності, препарат характеризується мінімальною кількістю побічних ефектів порівняно з іншими антидепресантами, що робить його варіантом вибору при ТР.

Згідно з останнім клінічним протоколом щодо менеджменту хворих на ТР, як препарати вибору рекомендовано застосовувати п'ять лікарських засобів: есциталопрам,

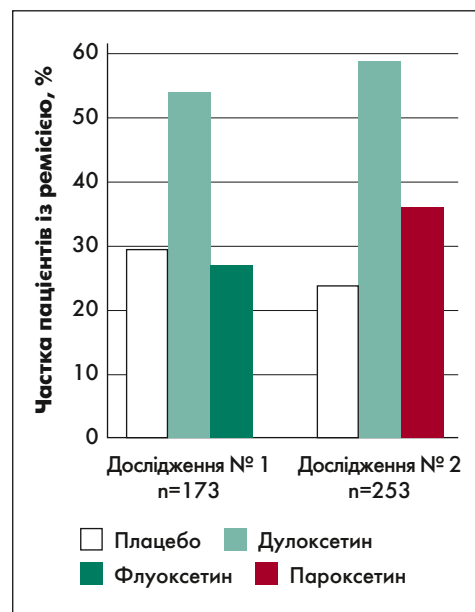


Рис. 1. Краща ефективність дулоксетину в терапії ВДР порівняно з флуоксетином, пароксетином та плацебо

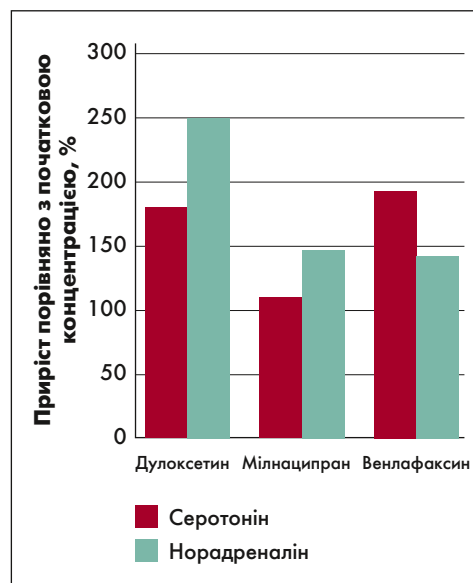


Рис. 2. Вплив дулоксетину, мілнаципрану та венлафаксину на рівень серотоніну й норадреналіну в головному мозку через 4 год після застосування

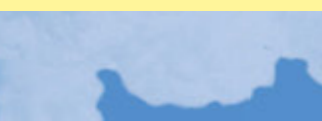
пароксетин, дулоксетин, венлафаксин та прегабалін (Bandelow et al., 2015). Нещодавно був проведений метааналіз досліджень ефективності цих препаратів порівняно із плацебо та між собою (Slee et al., 2019). Автори дійшли висновків, що найбільші переваги порівняно із плацебо в лікуванні ГТР мали есциталопрам, дулоксетин та прегабалін. Пароксетин та флуоксетин також характеризувалися високою ефективністю, проте гірше переносилися, ніж плацебо.

Численні дослідження продемонстрували високу ефективність КПТ у лікуванні ГТР. В. Bandelow et al. (2018) унаслідок порівняння довготривалих ефектів психотерапії та медикаментозної корекції виявили, що через два роки ефективність КПТ та психофармакологічної корекції були практично однаково високими та статистично зівставними. Отже, через 24 місяці лікування у пацієнтів, які отримували КПТ, спостерігалися стабільне збільшення ефективності та поліпшення психічного стану. Водночас хворі на медикаментозній корекції також відзначали суттєве покращання психічної сфери. Стан учасників групи плацебо не погіршувався протягом періоду спостереження, проте показники щодо ефективності були суттєво гіршими, ніж у пацієнтів груп КПТ та фармакотерапії.

Наприкінці доповіді М.М. Орос зазначив, що оптимальним підходом до лікування ТР є поєднання психотерапевтичної корекції та медикаментів. На сьогодні одними з найефективніших препаратів, які характеризуються високим рівнем доказовості та сприятливим профілем безпеки, є Дюксет та Ессобел, а методом психотерапії, що підкріплений найширшою доказовою базою, – КПТ. Доповідач порівняв процес лікування ТР із рятунням потопельника, де «рятувальним крутом» є терапія високоефективним та безпечним антидепресантом (Дюксет або Ессобел), а «вирятуванням із води» – адекватна та кваліфікована КПТ.

Підготувала **Анастасія Козловська**





Ессобел

Есциталопрам



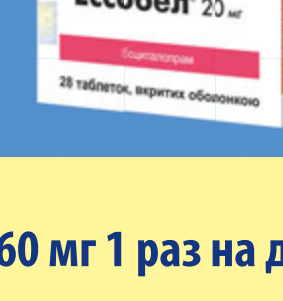
Антидепресант зі сприятливим профілем безпеки^{1,2,3}



Дюксет

Дулоксетин

30-60 мг 1 раз на добу⁴



Ефективне лікування депресії та болю!⁵

* Матся на увазі витяги з інформації для пацієнта в частині "Показання для застосування", лікування великого депресивного розладу та в частині "Фармакодинаміка", дулоксетин також чинить безпосередній дію. Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Ессобел. Таблетки есциталопраму по 10 мг № 28, по 20 мг № 28. Показання: великий депресивний епізод, генералізований тривожний розлад; призначають по 10–20 мг 1 раз на добу. Ессобел є антидепресантом. С333С. Побічні ефекти: можливі посилення тривоги та н. РП, NUIA/1032801/02, UIA/1032801/02, Наказ МОЗ України № 269 від 08.02.2020. Повна інформація, а тому чисті і можливі побічні реакції, містяться в інструкції для медичного застосування препарату Дюксет. 1 капсула містить дулоксетин (цілорозуму еківадентного дулоксетину) 30 мг або 60 мг. Антидепресант, інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину, чинить безпосередній дію. При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Показання. Лікування великого депресивного розладу. Лікування додаткового периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованого тривожного розладу. Рекомендована початкова доза – 30 мг 1 раз на добу. Пацієнтам із недостатнім ефектом лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг на добу. Побічні реакції: заплутаність, нудота і їжа. РП, №1957/01/01. Наказ МОЗ України № 2854 від 10.12.2020. Література: 1. Метод есциталопраму в ліцензії депресивних і тривожних розладів / К.В. Захарова, Р.В. Ахатян // Російський медичний журнал. — 2010. — № 28. — С. 1556–2. Есциталопрам в общій медицині (обзор литературы) / А.А. Белова. Топо. расстройства в общій медицині № 2/2010. 3. Скорочений витяг з рекомендацій щодо ведення хворих із депресією, адаптований робочою групою Університету Біосанітарії (2017). «Наставники щодо менеджменту пацієнтів із депресією в амбулаторній клінічній практиці». Збірник клінічних рекомендацій NEPRONEWSB. 9 (92) 2017. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Дюксет. Інформація для фахівців медицини та фармацевти, а також для поширення на семінарах і конференціях з медичної тематики. За додатковою інформацією звертається в представництво компанії Нобель в Україні: 04213, Київ, вул. Оболонська набережна, 20, www.nobel.com.ua

ДЕКЕНОР

декскетопрофен
Розчин для ін'єкцій/інфузій 50 мг/2 мл

Не дай болю
відбитися
на твоєму житті.

Коротка інструкція для застосування препарату Декенор.

Склад: діюча речовина: декскетопрофен; 1 ампула (2 мл розчину) містить 50 мг декскетопрофену (у вигляді декскетопрофену трометамолу); Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій або інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E17. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку. **Протипоказання:** підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату; якщо речовини аналогічної дії, наприклад ацетилсаліцилова кислота або інші НПЗЗ, провокують розвиток нападів астми, бронхоспазму, гострого риніту або спричиняють розвиток носових поліпів, появу кропив'янки або ангіоневротичного набряку; якщо були відомі фотоалергічні та фототоксичні реакції під час лікування кетопрофеном або фібратими; шлунково-кишкова кровотеча або перфорація в анамнезі, пов'язані із попередньою терапією НПЗЗ; активна фаза пептичної виразки/шлунково-кишкової кровотечі або шлунково-кишкова кровотеча, виразкова хвороба, перфорація в анамнезі; хронічна диспепсія; інші кровотечі в активній фазі або підвищена кровоточивість; хвороба Крона або виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв); тяжке порушення функції печінки (10–15 балів за шкалою Чайлда-П'ю); при геморагічному діатезі та при інших порушеннях згортання крові; при тяжкому ступені зневоднення, спричиненому блюванням, діареєю або недостатнім споживанням рідини; III триместр вагітності та період годування; застосування з метою нейроаксального (інтратекального або епідурального) введення через вміст етанолу. **Побічні реакції.** Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) нудота, блювання; Біль у місці ін'єкції, реакції у місці ін'єкції, у тому числі запалення, гематома, кровотеча. Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) анемія, безсоння, головний біль, запаморочення, сонливість, нечіткість зору, артеріальна гіпотензія, приливи, біль у животі, диспепсія, діарея, запор, блювання з домішками крові, сухість у роті, дерматити, свербіж, висип, підвищене потовиділення, пропасниця, підвищена втомлюваність, болі, озноб; Рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) набряк гортані, Гіперглікемія, гіпоглікемія, гіпертригліцеридемія, анорексія, Парестезії, Непритомність, Шум у вухах, Екстрасистолія, тахікардія, Артеріальна гіпертензія, тромбоемболія поверхневих вен, Брадикардія, Виразкова хвороба, кровотеча або перфорація, Гепатоцелюлярне ураження, Кропив'янка, акне, Ригідність м'язів, скрутість у суглобах, м'язові судороги, біль у спині, Гостра ниркова недостатність, поліурія, ниркова коліка, кетонурія, протеїнурія, Порушення менструального циклу, порушення функції передміхурової залози, Тремтіння, периферичні набряки, Відхилення у печінкових пробах. **Спосіб застосування:** для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація призначена для професійного використання медичними та фармацевтичними працівниками

Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Адреса: Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia. За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м.Київ, вул. Старонавдницька, 13, офіс 127, п/с 42, Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67, e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

UA-2021-0037004, Ukraine



Наші високі технології та
знання — запорука створення
ефективних та безпечних
препаратів високої якості

Синдром гострого корінцевого болю у працюючих пацієнтів

Гострий корінцевий синдром (ГКС), або радикулопатія – це медико-соціальна та економічна проблема, яка може суттєво знижувати якість життя, активність та працездатність населення. Термін «радикулопатія» походить від латинських слів *radicula* і *pathia*, що означає ураження спинномозкового нерва (СМН). Пропонуємо до вашої уваги огляд актуальних матеріалів щодо етіології та патогенезу ГКС, його основних клінічних проявів і принципів лікування.

Найчастішим варіантом ГКС у працюючого населення є попереково-крижова радикулопатія. Провокувальними факторами можуть виступати піднімання важкого вантажу, переохолодження, стрес, тривале перебування у фіксованій (особливо вертикальній) позі, нахили (переважно вперед) (Дадашева та співавт., 2016). Попереково-крижова радикулопатія може вражати як робітників важкої фізичної праці (наприклад, вантажників), так і представників малорухомого способу життя (як-то офісні працівники).

Етіологія та патогенез радикулопатії

СМН утворений злиттям передніх аксонів периферичних мотонейронів, що виходять через передню латеральну щілину спинного мозку, з чутливими нейронами спинномозкових вузлів. До складу СМН входять моторні, чутливі та вегетативні волокна.

Корінці СМН розташовані у підпавутинному просторі, заповненому спинномозковою рідиною, між павутинною і м'якою оболонками, остання з яких щільно прилягає до спинного мозку і зростається з ним. Факторами пошкодження СМН можуть бути (Levin et al., 2021):

- остеофіти, протрузії, грижі;
- вплив навколишніх тканин, зокрема зв'язок, м'язів, пухлин;
- інші механічні причини.

Найпоширенішою причиною попереково-крижової радикулопатії є здавлювання нервового корінця, спричинене грижею диска або спондилозом, яке призводить до локальних набряків, ішемії та запалення. Ці фактори зумовлюють вироблення больових імпульсів. Біль як наслідок грижі диска або спондилотичного защемлення СМН відображає поєднання болю, що формується у самому нервовому корінці, та больової імпульсації від сусідніх тканин внаслідок впливу грижі диска на тверду мозкову оболонку, зв'язки та судини.

Особливу роль в етіології шийних та попереково-крижових радикулопатій відіграють дегенеративні зміни кістково-зв'язкових структур хребта. Дегенерація міжхребцевих дисків призводить до порушення функціонування хребцевого сегмента, в якому диск виконує функцію амортизатора. Дегенерація може перебігати у вигляді гострого надриву фіброзного кільця з вип'ячуванням ядра диску в порожнину каналу (пролапс або грижа диску). В інших випадках спостерігається колапс (спадання) диска з рівномірним вип'ячуванням кільця у всіх напрямках (так звані анулярні протрузії, які з часом нерідко набувають кісткової щільності).

Вельми частим явищем є утворення інтраспонгіозних гриж у вигляді проникнення ділянок дисків у тіло розташованих вище або нижче хребців. Їх ще називають грижами Шморля. Нестабільність, спричинена порушенням функції диска, призводить до реактивних змін із боку кісткових структур у вигляді поступового формування остеофітів на краях хребців. Ще одним наслідком нестабільності є артроз дрібних суглобів хребта, спричинений підвищенням суглобових поверхонь та надривом капсул.

Причини розвитку дегенеративних змін хребта на сьогодні достеменно не відомі. Певне значення мають вікові зміни хребта, проте перші прояви часто відзначаються вже в молодому віці у працюючих осіб. Згідно з даними Б.Г. Ходос та співавт. (2013), безсумнівну роль у розвитку дегенеративних змін хребта відіграє тяжка фізична праця. Піднімання важкого вантажу може бути тригером ГКС.

Постійні неадекватні фізичні навантаження зумовлюють прогресування дегенеративних змін хребта. Водночас часте статичне нефізіологічне положення хребта, що спостерігається при тривалій роботі за комп'ютером у неергономічній позі, також може призводити до прогресування дегенеративних змін хребта, розвитку м'язового спазму та болю у спині (Василенко, 2014).

Клінічні прояви та діагностика гострого корінцевого синдрому

Люмбоішіалгія – один із найпоширеніших варіантів ГКС. Найбільш характерною ознакою попереково-крижової радикулопатії є біль у спині та по ходу сідничного нерва. Пацієнти зазвичай локалізують больові відчуття у ділянці попереку, задньої поверхні стегна, у підколінній ямці, гомілці (переважно по зовнішньому її краю), стопі та пальцях. Біль не минає у стані спокою та посилюється при рухах.

Одним із найяскравіших проявів ішіасу є симптом Ласега – біль при натягуванні нерва, що зустрічається практично у всіх випадках сідничної невралгії. Перевіряють симптом Ласега так: пацієнт лежить на спині з розігнутими ногами. Лікар згинає ногу в колінному та тазостегновому суглобах, що не спричиняє болю. Після цього лікар, залишаючи ногу хворого зігнутою у тазостегновому суглобі, розгинає її в колінному, що зумовлює натягування *n. ischiadici* та викликає інтенсивний біль.

Залежно від тяжкості проявів можна виділити три категорії гострої попереково-крижової радикулопатії:

1. Сенсорний/больовий корінцевий патерн, що характеризується корінцевим боєм і сегментарним патерном сенсорної дисфункції за відсутності інших проявів неврологічного дефіциту.
2. Легкий руховий дефіцит, що характеризується корінцевим боєм, сенсорною дисфункцією та легкою непрогресувальною сегментарною руховою слабкістю та/або зміною рефлексів.
3. Тяжкий руховий дефіцит, що характеризується корінцевим боєм та сенсорною дисфункцією з тяжким прогресувальним руховим дефіцитом.

Діагноз попереково-крижової радикулопатії є клінічним і зазвичай може бути поставлений на основі характерної клінічної симптоматики. Клінічні симптоми в більшості випадків схильні до самокупірування. Негайне інструментальне дообстеження зазвичай не є необхідним для пацієнтів, які мають низький ризик розвитку пухлинної, інфекційної чи запальної етіології ГКС. Водночас особи зі стійкими симптомами ГКС, що не піддаються консервативному лікуванню, потребують додаткового обстеження.

Згідно з рекомендаціями UpToDate, термінова нейровізуалізація рекомендована пацієнтам, які мають будь-який із наведених нижче станів (Hsu et al., 2020):

- гостра радикулопатія із прогресувальним неврологічним дефіцитом;
- радикулопатія із затримкою сечовипускання та/або білатеральними неврологічними симптомами;
- підозра на новоутворення;
- підозра на епідуальний абсцес.

Якщо візуалізаційні методи дають неоднозначні результати, дослідження нервової провідності та електроміографія можуть бути корисними та повинні бути проведені через ≥ 3 тижні після появи симптомів.

Сучасні принципи лікування ГКС

Основна мета лікування ГКС – купірування больового синдрому, поліпшення якості життя та повернення працездатності пацієнтам. Головними заходами, спрямованими на усунення ГКС, є застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та модифікація активності.

При веденні пацієнтів із ГКС одним із найчастіше застосовуваних НПЗП є декскетопрофен – синтетичний препарат, похідне пропіонової кислоти. Механізм дії декскетопрофену полягає у пригніченні синтезу простагландинів шляхом інгібування циклооксигенази. Високу ефективність та безпеку декскетопрофену при лікуванні ГКС було продемонстровано у численних клінічних дослідженнях.

Так, згідно з результатами дослідження R.A. Moore et al. (2008), декскетопрофен був значно ефективнішим за диклофенак щодо купірування гострого болю у спині. E. Yu. Plotnikova et al. (2020) показали, що застосування декскетопрофену при лікуванні гострої дорсалгії асоціювалося з найменшою кількістю побічних ефектів порівняно з іншими НПЗП (кетопрофеном, ацеклофенаком та напроксеном). У дослідженні H. Zippel et al. (2007) використання декскетопрофену в дозі 50 мг двічі на добу внутрішньом'язово забезпечувало клінічно значущий знеболювальний ефект зі сприятливою переносимістю у пацієнтів із гострими боєм у попереку.

На сучасному фармацевтичному ринку України декскетопрофен представлений у препараті **Декенор** (виробник – компанія «КРКА»). Одна ампула (2 мл розчину) містить 50 мг декскетопрофену у вигляді декскетопрофену трометамолу. При застосуванні **Декенору** максимальний анальгетичний ефект досягається протягом перших 45 хвилин. Тривалість знеболювальної дії після використання 50 мг декскетопрофену трометамолу становить близько восьми годин. Для купірування гострого больового синдрому рекомендована доза становить 50 мг, препарат можна вводити з інтервалом 8–12 годин. За необхідності повторну дозу вводять вже через шість годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг.

Модифікація активності є такою ж важливою, як і застосування НПЗП при лікуванні ГКС. Мета модифікації активності полягає у зменшенні компресії нервового корінця та уникнення рухів, що посилюють біль.

Варто обмежити фізичні навантаження протягом першого тижня після появи симптомів. Хворі часто самі визначають позиції, що сприяють зменшенню болю. Деякі пацієнти повідомляють, що присідання, нахили або лежання в певних положеннях забезпечують значне полегшення стану.

Модифікація активності не означає дотримання тривалого постільного режиму. Після першого тижня, коли симптоми ГКС зменшуються, слід рекомендувати відновлення помірних фізичних навантажень. Систематичний огляд досліджень пацієнтів із ГКС не виявив жодної користі від дотримання постільного режиму.

Висновки

Таким чином, ГКС є однією з найчастіших причин звернення працюючого населення по медичну допомогу. Він може суттєво обмежувати працездатність пацієнтів і знижувати якість життя загалом. Головною метою лікування ГКС є купірування больового синдрому та відновлення нормальної рухової активності. З цієї причини у менеджменті осіб із ГКС застосовують препарати групи НПЗП. Одним із найчастіше призначуваних представників НПЗП є декскетопрофен, ефективність та безпеку якого було продемонстровано в численних клінічних дослідженнях. На сучасному фармринку декскетопрофен представлений препаратом **Декенор**, застосування якого сприяє швидкому купіруванню больового синдрому, відновленню рухової активності, працездатності та нормальної якості життя пацієнтів із ГКС.

Підготувала **Анастасія Козловська**

Для людей, що живуть
зі спінальною м'язовою атрофією,
боротьба ніколи не зупиняється



Тепер вони мають лікування,
що працює так само наполегливо:

- у ЦНС і на периферії
- незалежно від типу СМА та віку пацієнта*
- амбулаторно у домашніх умовах



Пероральний розчин
зі смаком полуниці



Введення дозатором перорально
або через зонд чи гастростому



Застосування амбулаторно
в домашніх умовах

*Лікування спінальної м'язової атрофії (СМА) у пацієнтів віком від 2 місяців

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Еврісді (Evrysdi™). **Склад:** діюча речовина: рисдиплам (risdiplam); 1 пляшка містить містить 60 мг рисдипламу; 1 мл відновленого розчину містить 0,75 мг рисдипламу. **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. Код АТХ M09A X10. **Фармакологічні властивості.** Лікарський засіб Еврісді, порошок для орального розчину, містить рисдиплам, який є модифікатором сплайсингу попередника матричної РНК (пре-мРНК) гену, що кодує білок виживання мотонейронів 2 (SMN2). У клінічних дослідженнях Еврісді призводить до збільшення рівня білка SMN. Результати клінічних досліджень підтверджують ефективність препарату Еврісді для лікування СМА у пацієнтів віком від 2 місяців, а також доводять необхідність раннього початку лікування лікарським засобом Еврісді. **Показання.** Лікування спінальної м'язової атрофії (СМА) у пацієнтів віком від 2 місяців. **Протипоказання.** Відсутні. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Відсутні належні дані щодо ризику для розвитку, асоційованого із застосуванням препарату Еврісді вагітним. У дослідженнях на тваринах застосування рисдипламу при вагітності або в пренатальний період, так і протягом годування груддю призводило до негативного впливу на розвиток при клінічно значущій експозиції лікарського засобу або експозиції лікарського засобу, що перевищує клінічну. **Годування груддю.** Немає інформації щодо присутності рисдипламу в молоці людини, впливу на немовлят, які отримують годування груддю, або впливу на вироблення молока. Слід враховувати користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я, а також клінічну потребу матері у лікуванні препаратом Еврісді та будь-які потенційні побічні ефекти препарату Еврісді або основного захворювання матері на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні. Тестування на вагітність рекомендується жінкам дітородного віку до початку лікування препаратом Еврісді. Необхідно порадити жінкам дітородного віку застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Еврісді та протягом щонайменше 1 місяця після отримання останньої дози. **Безпліддя Чоловіки.** Лікування препаратом Еврісді може порушувати фертильність у чоловіків. Пацієнти чоловічої статі можуть розглянути можливість збереження сперми до початку лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб Еврісді необхідно прийняти відразу після його набору в оральний шприц. Якщо препарат Еврісді не прийнятий протягом 5 хвилин, слід звільнити оральний шприц від препарату і приготувати нову дозу. Лікарський засіб Еврісді приймають перорально один раз на добу після прийому їжі приблизно в один і той же час щодня. Якщо немовлята знаходяться на грудному вигодовуванні, препарат Еврісді необхідно прийняти після кормління грудьми. Еврісді не слід змішувати з молочною сумішшю чи молоком. Після прийому Еврісді необхідно випити води, щоб переконатися, що препарат повністю проковтнувся. Якщо пацієнт не може ковтати і йому встановлено назогастральний зонд або гастростомічну трубку, Еврісді можна вводити через зонд/трубку. Після введення препарату зонд/трубку слід промити водою.

Таблиця 2. Режим дозування дорослим та дітям залежно від віку та маси тіла.

Вік та маса тіла	Рекомендована добова доза
від 2 місяців до < 2 років	0,20 мг/кг
≥ 2 роки та маса тіла < 20 кг	0,25 мг/кг
≥ 2 роки та маса тіла ≥ 20 кг	5 мг

Приготування орального розчину медичним фахівцем. Лікарський засіб Еврісді у вигляді порошку повинен бути відновлений до орального розчину медичним фахівцем, який має відповідну кваліфікацію, перед відпуском пацієнту. **Побічні реакції.** Клінічні дослідження СМА із пізнім початком. Найбільш поширеними побічними реакціями були лихоманка, діарея та висипання. Клінічні дослідження СМА з інфантильним початком. Найбільш поширені побічні реакції були подібними до тих, що спостерігались у пацієнтів із пізнім початком СМА в дослідженні 2. Крім того, повідомляли про наступні побічні реакції: інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, запор та блювання. **Термін придатності.** 24 місяці. **Умови зберігання.** Зберігати сухий порошок при температурі від 20 °C до 25 °C в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Зберігати відновлений оральний розчин в оригінальній пляшці бурштинового кольору з метою захисту від світла. Зберігати у холодильнику при температурі від 2 °C до 8 °C. Не заморозувати. Викинути будь-який невикористаний об'єм через 64 дні після відновлення. Зберігати пляшку у вертикальному положенні з щільно закритою кришкою. **Дата останнього перегляду 23.10.2020.** Інформацію надано у скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Еврісді (Наказ МОЗ України від 23.10.2020 р. № 2418, реєстраційне посвідчення № UA/18405/01/01)

Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна». Повідомити про побічні явища під час терапії лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на його якість ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com. Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів у галузі охорони здоров'я

ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354304. www.roche.ua

M-UA-00000409

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ
МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Ефективність ридсипламу порівняно з іншими препаратами для лікування спінальної м'язової атрофії з ранньою маніфестацією

Непряме порівняння методів терапії на підставі даних І частини дослідження FIREFISH

Протягом останніх років для терапії спінальної м'язової атрофії (СМА) винайшли інноваційні лікарські засоби, які проходять перевірку з боку регуляторних органів та органів оцінки медичних технологій у галузі охорони здоров'я. Однак ці препарати не вивчали у прямих порівняльних дослідженнях. М. Daigl et al. виконали аналіз відносної ефективності ридсипламу та нусінерсену або онасемногену абепаровеку-ксайой на підставі непрямого порівняння методів лікування (НПМЛ) у пацієнтів із ранньою маніфестацією симптомів СМА (1-го типу).

Матеріали й методи

FIREFISH (NCT02913482) — відкрите багатоцентрове клінічне випробування, мета якого полягала в оцінюванні безпеки, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки та ефективності ридсипламу в немовлят із ранньою маніфестацією СМА [1]. Дослідження складалося із двох етапів:

- І частина: період визначення дози з подальшим розширенням (відкритим дослідженням);
- II частина: оцінка ефективності та безпеки при застосуванні дози, визначеної у I частині.

Шляхом систематичного огляду літератури (статей/резюме, опублікованих до 02.2018 р.) було виявлено 8 досліджень із препаратом порівняння, в яких вивчали 4 лікарські засоби для застосування у пацієнтів із ранньою маніфестацією СМА (див. Додаток).

Були проаналізовані результати I частини дослідження ридсипламу FIREFISH (NCT02913482), дослідження із застосуванням нусінерсену ENDEAR (NCT02193074) та дослідження з використанням онасемногену абепаровеку CL-101 (NCT02122952) [1-3].

Був застосований метод узгодженого корегованого непрямого порівняння (МУКНП), згідно з яким індивідуальні дані пацієнтів (ІДП), отримані у дослідженнях однієї терапії, «зважують» таким чином, щоб зведені вихідні характеристики відповідали іншим випробуванням [4]. До аналізу були включені ІДП 21 хворого, отримані під час проведення I частини FIREFISH [1]. МУКНП слугує для зіставлення невідповідностей між дослідженнями, які можуть впливати на результат.

Виявлені внаслідок систематичного огляду дані були конвертовані до цифрового формату перед проведенням порівняння з ІДП I частини дослідження FIREFISH [5, 6].

Результати

Базові характеристики

Усі пацієнти мали дві копії гена SMN2 (табл. 1). Повідомлялося, що кількість копій гена SMN2, тривалість симптомів, вік

на момент введення першої дози, оцінка моторної функції на початковому рівні та нутритивна підтримка / штучна вентиляція легень (ШВЛ) чинили вплив на результати [7-12]. Тривалість симптомів, вік на момент введення першої дози, визначення рухової функції на вихідному етапі були обрані для зіставлення.

У дослідженні CL-101 не повідомлялося про тривалість симптомів [3, 6]. Вік дебюту симптомів використовували для узгодження. Зіставлення середніх характеристик випробування ENDEAR із I частиною FIREFISH було успішним. Ефективний розмір вибірки (ЕРВ) I частини дослідження FIREFISH був зменшений до 12,8 після зіставлення (див. Додаток).

Аналіз за МУКНП із даними дослідження ENDEAR (нусінерсен)

Виживання без події. Аналіз результатів МУКНП виживання без події показав вищу ефективність ридсипламу порівняно з нусінерсеном або кращою (оптимальною) підтримуючою терапією (ОПТ) (група контролю в ENDEAR): відносний ризик (ВР) 0,23; довірчий інтервал (ДІ) 95% 0,00-0,66 та ВР 0,11; ДІ 95% 0,00-0,30 відповідно (рис. 1; табл. 2).

Аналіз етапів розвитку рухів. Аналіз загальної відповіді на лікування за руховою шкалою розвитку новонароджених Хаммерсміта, друга секція (HINE-2) із застосуванням МУКНП показав більшу ефективність ридсипламу порівняно з нусінерсеном (відношення шансів (ВШ) 5,79; 95% ДІ 0,98-46,19) та ОПТ (ВШ 379,71; 95% ДІ 75,19-1070,54) (рис. 2; табл. 3). Згідно з аналізом із використанням МУКНП здатності сидіти також виявлено вищу ефективність ридсипламу порівняно з нусінерсеном (ВШ 9,22; ДІ 95% 2,62-29,06) та ОПТ (ВШ 62,66; ДІ 95% 21,39-154,41) (рис. 3).

НПМЛ щодо несприятливих явищ (НЯ) не проводили, проте: станом на 02.2019 р. за результатами I частини FIREFISH не було виявлено НЯ, пов'язаних із застосуванням препарату, які призвели б до припинення лікування у будь-яких пацієнтів [13];

- НЯ асоціювалися з основним захворюванням [13]; у дослідженні ENDEAR частота та тяжкість НЯ були подібними у групі приймання лікарського засобу та контрольній групі [5].

Аналіз за МУКНП із даними дослідження CL-101 (онасемноген абепаровеку)

Застосування МУКНП стосовно даних I частини дослідження FIREFISH та збірних даних дослідження CL-101 не було можливим через відсутність перекриття середніх значень та діапазонів. Узгодження даних I частини FIREFISH із даними CL-101 показало ЕРВ 1,8 (див. Додаток).

Передбачалося, що неузгоджене порівняння може бути не-об'єктивним на користь онасемногену абепаровеку внаслідок:

- молодшого віку пацієнтів на момент початку терапії;
- різниці у тривалості хвороби перед стартом лікування;
- вищих загальних оцінок за тестом дитячої лікарні Філадельфії для оцінки рухових функцій у новонароджених із нейро-м'язовими захворюваннями (CHOP-INTEND) на початковому рівні.

Обмеження МУКНП

1. Без включення усіх прогностичних та предикторних факторів результати є необ'єктивними.
2. Для МУКНП не були враховані потенційні зміни, які з часом вносяться до стандартного лікування.
3. Аналізи основних досягнень щодо рухової функції за шкалою HINE-2 виконували на 365-й день дослідження FIREFISH порівняно зі станом на 183, 302 або 394-й день дослідження ENDEAR (яке тимчасово припинене) [5].
4. Аналіз чутливості із застосуванням даних, які були отримані раніше з I частини дослідження FIREFISH (збір даних припинено 7 вересня 2018 р.) показав подібну тенденцію, проте з більшою невизначеністю (див. Додаток) [14].
5. МУКНП призвів до зменшення розміру вибірки внаслідок процесу повторного зважування даних. Це збільшує невизначеність у результатах.
6. Зіставлення з даними дослідження із використанням препарату порівняння дає підстави вважати, що популяція є цільовою.

Висновки

1. Попередні результати дозволяють припустити, що терапія ридсипламом у разі СМА із раннім дебютом може сприяти тривалішому виживанню без події порівняно з нусінерсеном або ОПТ.

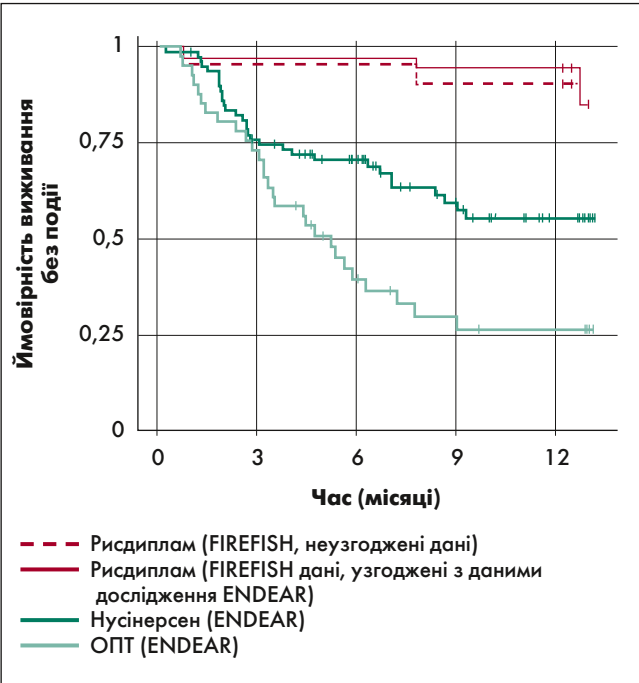


Рис. 1. Криві Каплана – Мейера для виживання без події

Примітки: Криві Каплана – Мейера з дослідження ENDEAR узяті з публікації R.S. Finkel et al. (2017) [5]. Для цілей аналізу пацієнти проходили цензурування через 13 місяців (адміністративне). Виживання без події визначали як виживання без постійної вентиляції легень. У дослідженні ENDEAR постійна вентиляція легень визначалася як трахеостомія або неінвазивна вентиляція легень протягом ≥ 16 год на добу впродовж >21 доби поспіль без розвитку гострої оборотної події. У дослідженні FIREFISH постійна вентиляція легень визначалася як трахеостомія або ВІРАР протягом ≥ 16 год на добу впродовж >3 тижнів поспіль або як постійна інтубація протягом >3 тижнів за відсутності / з усуненням гострої оборотної події. Лікування ридсипламом, нусінерсеном та онасемногену абепаровеку-ксайой завжди проводять разом з ОПТ. Популяцію ОПТ у цьому аналізі взято із групи контролю дослідження ENDEAR.

Табл. 1. Вихідні характеристики перед узгодженням даних			
Вихідні характеристики	Ридсиплам (FIREFISH I частина) [1] n=21	Нусінерсен та ОПТ (ENDEAR) [2, 5] n=121	Онасемноген абепаровеку (CL-101) [3, 6] n=12
Середній вік на момент введення першої дози у днях (СВ, [діапазон])	178 (42 [102-213])	169 (НП [30-262])	~103 ¹ (НП 27-240)
Жіноча стать, %	71	55	58
Європеоїдна раса, %	81	НП	92
Середній вік дебюту симптомів у тижнях (СВ, [діапазон])	8,1 (3,2 [4-13,1])	8,5 (НП [1-20])	~6,1 ² (НП [0-13])
Середня тривалість захворювання на момент скринінгу у днях (СВ, [діапазон])	104 (38 [37-163])	~94 ³ (НП [0-181])	НП
Середній вік на момент постановки діагнозу в тижнях (СВ, [діапазон])	14,1 (5,8 [4-23,3])	14,3 (НП [0-30])	~8,6 ⁴ (НП [0-19])
Середній бал за CHOP-INTEND (СВ [діапазон])	24 (6 [10-34])	27 (7,94 [НП])	28 (НП [12-50])
Пацієнти на нутритивній підтримці: які не можуть ковтати / отримують харчування через шлунково-кишковий зонд	5	10	НП
Пацієнти на ШВЛ, %	24	22	17
Середній бал за шкалою HINE-2 (СВ, [діапазон])	1,0 (0,7 [0-3])	1,4 (1,2 [NR])	НП
Частка пацієнтів із двома копіями гена SMN2, %	100	100	100
Примітки: ¹ 3,4 місяця, ² 1,4 місяця, ³ 13,2 тижня, ⁴ 60 днів. Відповідні фактори узгодження виділені жирним шрифтом. Лікування ридсипламом, нусінерсеном та онасемногену абепаровеку завжди проводять у комбінації з ОСТ. Популяцію у групі ОСТ в аналізі взято із групи контролю дослідження ENDEAR [5].			

Табл. 2. Порівняння виживання без подій до та після узгодження				
Препарат порівняння (дослідження)	Неузгоджене порівняння		МУКНП	
	Кількість подій / розмір вибірки	ВР для ридсипламу при зіставленні з препаратом порівняння* (95% ДІ)	Зважена кількість подій / середньозважена сума	ВР для ридсипламу при зіставленні з препаратом порівняння* (95% ДІ)
Ридсиплам (I частина FIREFISH)	3/21	–	2,26/15,87	–
Нусінерсен (ENDEAR)	31/80	0,25 (0,00-0,65)	31/80	0,23 (0,00-0,66)
ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR)	28/41	0,11 (0,00-0,29)	28/41	0,11 (0,00-0,30)
Примітки: * ВР >1 вказує на перевагу ридсипламу перед препаратом порівняння. ДІ для формування бутстреп-вибірки підраховували для вибірок дослідження FIREFISH із розміром від n=1000. Для дослідження ENDEAR ДІ розраховували за методом Клоппера – Пірсона.				

Початок на попередній стор.

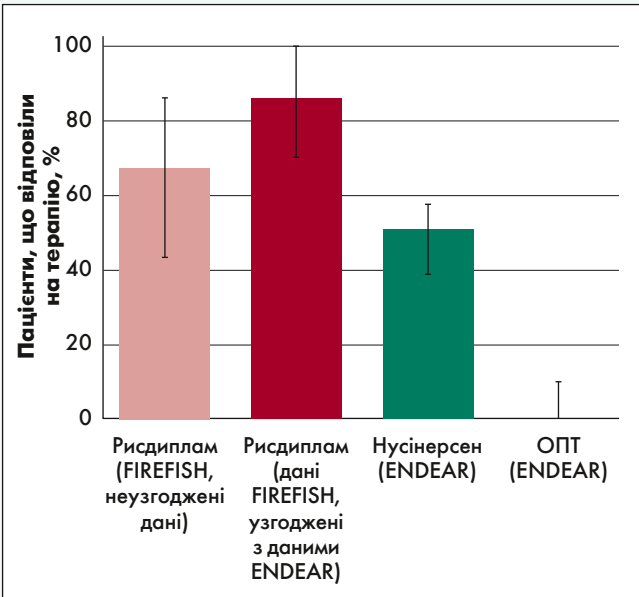


Рис. 2. Частка пацієнтів, що відповіли на терапію, за шкалою HINE-2

Табл. 3. Відповідь на терапію за шкалою HINE-2				
Препарат порівняння (дослідження)	Неузгоджене порівняння		МУКНП	
	Пацієнти, що відповіли на терапію / розмір вибірки (% [95% ДІ])	ВШ для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння (95% ДІ) ¹	Зважена к-ть пацієнтів, що відповіли на терапію / середньозважена сума (% [95% ДІ])	ВШ для рисдипламу (95% ДІ) ¹
Рисдиплам (І частина FIREFISH)	14/21 (67 [43-86])	–	13,59/15,87 (86 [70-100])	–
Нусінерсен (ENDEAR)	37/73 (51 [39-63])	1,95 (0,73-5,84)	37/73 (51 [39-63])	5,79 (0,98-46,19)
ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR)	0/37 (0 [0-9])	145,00 (57,00-396,43) ²	0/37 (0 [0-9])	379,71 (75,19-1070,54) ²

Примітки: Вважалося, що немовлята демонстрували відповідь на етапах розвитку рухової функції, якщо вони відповідали таким двом критеріям: спостерігалася поліпшення прийимні за однією категорією (наприклад, збільшення бальної оцінки для контролю голови, перекочування, сидіння, здатності повзати чи ходити на ≥ 1 або ж щодо здатності відштовхуватися ногами на ≥ 2 бали або досягнення максимальної оцінки для здатності відштовхуватися ногами); кількість категорій, за якими спостерігалася поліпшення, була більшою за кількість категорій, згідно з якими наявне погіршення (наприклад, зменшення бальної оцінки для контролю голови, перекочування, сидіння, здатності повзати чи ходити на ≥ 1 бал або ж щодо здатності відштовхуватися ногами на ≥ 2 бали). Основні досягнення стосовно моторної функції у немовлят, залучених у дослідження ENDEAR (яке було тимчасово припинене) [5], оцінювали за шкалою HINE-2 на 183-й, 302-й або 394-й день та через 12 міс. після початку І частини FIREFISH. Немовлята, які померли або припинили участь у дослідженні, розглядали як таких, що не мали відповіді на лікування, незалежно від тривалості спостереження. ¹ ВШ >1 вказувало на перевагу рисдипламу над препаратом порівняння. ² ВШ розраховували із застосуванням половинної корекції (half-cell correction). ДІ для бутстреп-вибірок обраховували для вибірок дослідження FIREFISH із розміром від $n=1000$. Для ENDEAR ДІ розраховували за методом Клоппера – Пірсона.

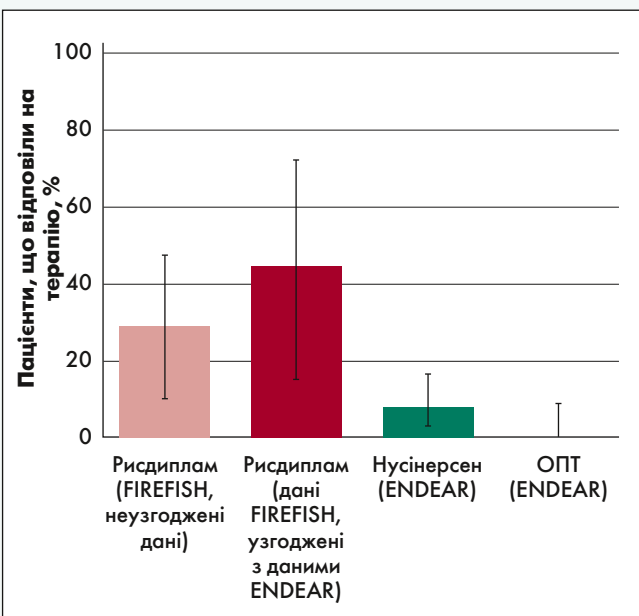


Рис. 3. Здатність впевнено сидіти без підтримки та повертатися сидячи за шкалою HINE-2

Табл. 4. Здатність впевнено сидіти без підтримки та повертатися сидячи за шкалою HINE-2				
Препарат порівняння (дослідження)	Неузгоджене порівняння		МУКНП	
	Пацієнти, що відповіли на терапію / розмір вибірки (% [95% ДІ])	ВШ для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння (95% ДІ) ¹	Зважена к-ть пацієнтів, що відповіли на терапію / середньозважена сума (% [95% ДІ])	ВШ для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння (95% ДІ) ¹
Рисдиплам (І частина FIREFISH)	6/21 (29 [10-48])	–	7,18/15,87 (45 [18-72])	–
Нусінерсен (ENDEAR)	6/73 (8 [3-17])	4,47 (1,18-10,15)	6/73 (8 [3-17])	9,22 (2,62-29,06)
ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR)	0/37 (0 [0-9])	31,45 (9,62-68,48) ²	0/37 (0 [0-9])	62,66 (21,39-154,41) ²

Примітки: Основні досягнення щодо рухової функції у немовлят оцінювали за HINE-2 на 183-й, 302-й або 394-й день у межах ENDEAR (яке було тимчасово припинене) [5], та на 365-й день у межах І частини FIREFISH. Немовлята, які померли або припинили участь у дослідженні, вважали такими, що не відповідали на лікування, незалежно від тривалості спостереження. ¹ ВШ >1 вказує на перевагу рисдипламу над препаратом порівняння; ВШ розраховували із застосуванням половинної корекції (half-cell correction). ДІ для бутстреп-вибірок обраховували для вибірок дослідження FIREFISH із розміром від $n=1000$. Для ENDEAR ДІ розраховували за методом Клоппера – Пірсона.

2. Застосування рисдипламу може також забезпечити кращі показники моторної функції та досягнення вікових рухових рубежів за шкалою HINE-2, ніж застосування нусінерсену або тільки ОПТ.

3. Нескорегований аналіз НІМЛІ щодо рисдипламу та нусінерсену або ОПТ показав результати, подібні до таких для МУКНП.

4. Зіставлення з даними, отриманими для онасемногену абе-парвовексу, виявилось неможливим через занадто великі відмінності у базових факторах, що впливають на результати.

Література

1. ClinicalTrials.gov. NCT02913482. Accessed Sept 2019.
2. ClinicalTrials.gov. NCT02193074. Accessed Sept 2019.
3. ClinicalTrials.gov. NCT02122952. Accessed Sept 2019.
4. Phillippo D.M. et al. <http://Nicesdsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/population-adjustment-TSD-FINAL.pdf>. Accessed Sept 2019.
5. Finkel R.S. et al. // N Engl J Med. – 2017. – 377. – P. 1723-1732.
6. Mendell J.R. et al. // N Engl J Med. – 2017. – 377. – P. 1713-1722.
7. Farrar M.A. et al. // J Pediatr. – 2013. – 162. – P. 155-159.
8. Rudnik-Schoneborn S. et al. // Clin Genet. – 2009. – 76. – P. 168-178.
9. Aragon-Gawinska K. et al. // Neurology. – 2018. – 91: e1312-e1318.
10. Pechmann A. et al. // J Neuromuscul Dis. – 2018. – 5. – P. 135-143.
11. Oskoui M. et al. // Neurology. – 2007. – 69. – P. 1931-1936.
12. Ge X. et al. // J Child Neurol. – 2012. – 27. – P. 471-477.
13. Baranello G. et al. Data presented at Cure SMA 2019.
14. Baranello G. et al. Poster presented at WMS2018.

Додаток

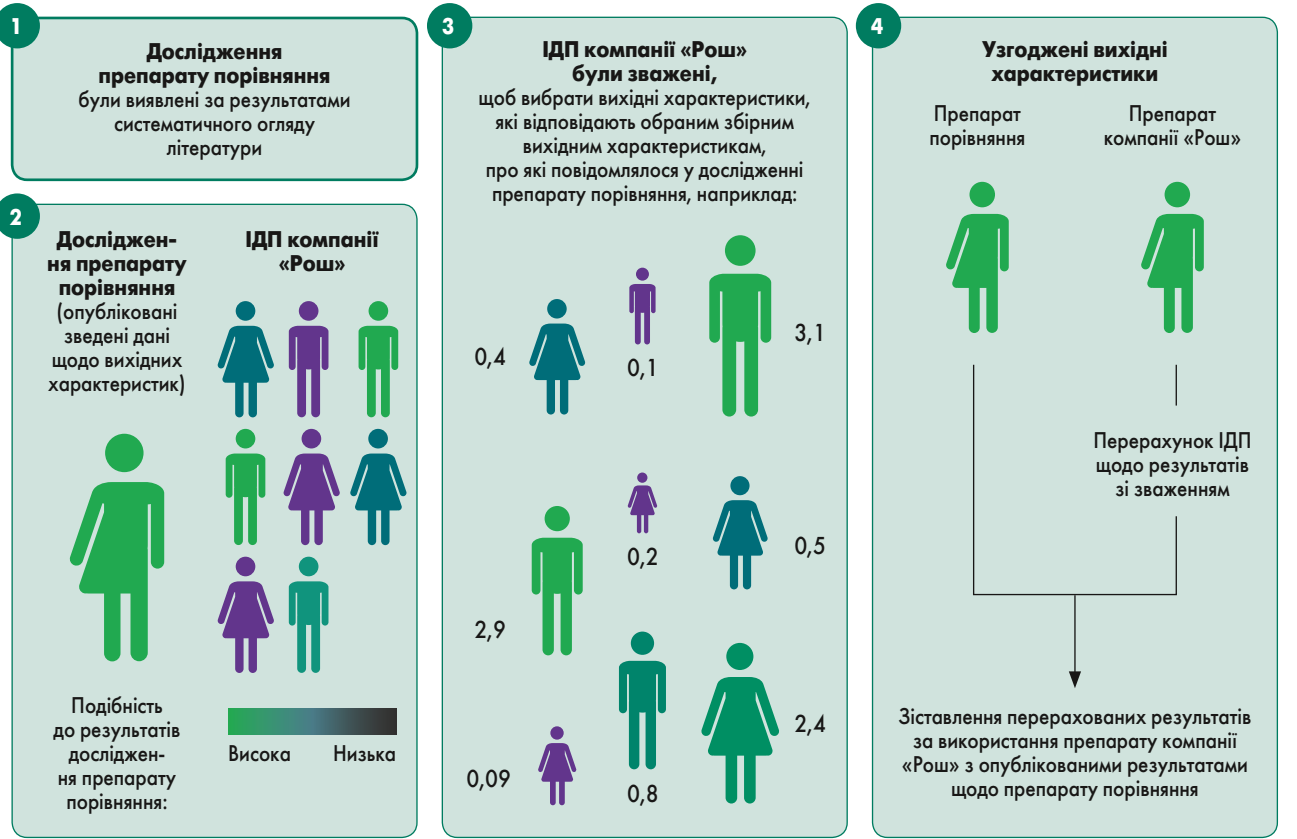


Рис. 1. Процедура аналізу МУКНП [1]

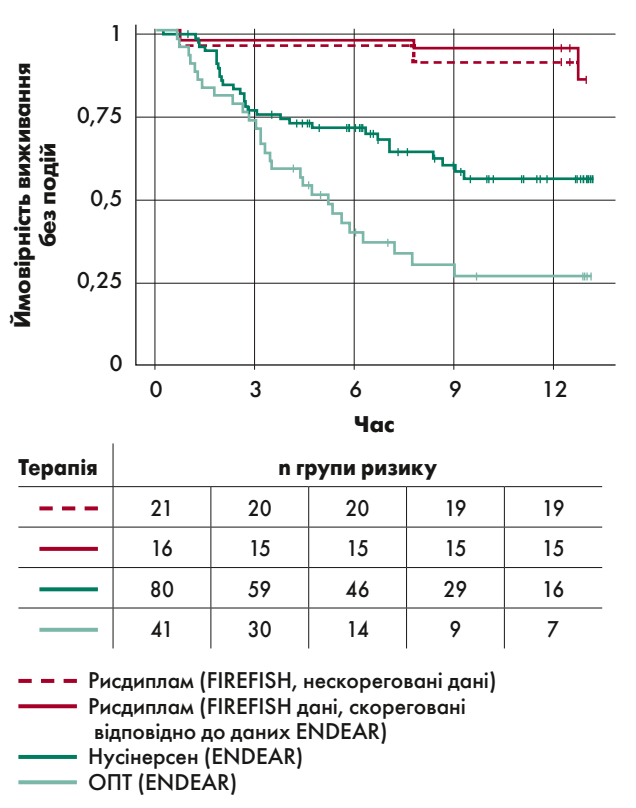


Рис. 2. Аналіз МУКНП виживання без подій при використанні рисдипламу в І частині дослідження FIREFISH порівняно з даними дослідження ENDEAR, включно з кількістю осіб у групі ризику

Табл. 1. Порівняння вихідних характеристик популяцій пацієнтів у дослідженнях FIREFISH та ENDEAR до та після зіставлення							
Дослідження	ЕРВ	Дівчата (%)	Середній вік при введенні першої дози* (у днях)	Середній вік початку проявлення симптомів (у днях)	Середня тривалість симптомів* (у днях)	Середня загальна оцінка за CHOP-INTEND*	Середня загальна оцінка за HINE-2
Рисдиплам (FIREFISH)	21	71	178	57	104	23,6	1,00
Рисдиплам (повторне зваження даних для ENDEAR)	21 (12,8)	82	169	57	94	27,24	1,03
Нусінерсен та ОПТ (ENDEAR)	121	55	169	60	94	27,24	1,37
Примітка: * Фактори зіставлення.							

Табл. 2. Порівняння виживання без подій до та після узгодження				
Препарат порівняння (дослідження)	Неузгоджене порівняння		МУКНП	
	Кількість подій / розмір вибірки	ВР для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння* (95% ДІ)	Зважена кількість подій / середньозважена сума	ВР для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння* (95% ДІ)
Рисдиплам (I частина FIREFISH)	3/21	–	2,26/15,87	–
Нусінерсен (ENDEAR)	13/80	0,73 (0,00-1,84)	13/80	0,70 (0,00-1,96)
ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR)	16/41	0,27 (0,00-0,68)	16/41	0,25 (0,00-0,71)

Табл. 3. Аналіз МУКНП основних досягнень щодо моторної функції за шкалою HINE-2 протягом I частини дослідження FIREFISH (збір даних припинено 7 вересня 2018 р.) [14] порівняно з дослідженням ENDEAR				
Препарат порівняння (дослідження)	Неузгоджене порівняння		МУКНП	
	Пацієнти, що відповіли на терапію / розмір вибірки (% [95% ДІ])	ВШ для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння (95% ДІ) ¹	Зважена к-ть пацієнтів, що відповіли на терапію / середньозважена сума (% [95% ДІ])**	ВШ для рисдипламу (95% ДІ) ¹
Рисдиплам (I частина FIREFISH)	10/16 (63 [38-81])	–	9,26/12,30 (75 [44-100])	–
Нусінерсен (ENDEAR)	37/73 (51 [39-63])	1,62 (0,58-4,22)	37/73 (51 [39-63])	2,97 (0,79-14,22)
ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR)	0/37 (0 [0-9])	121,15 (46,43-289,29) ²	0/37 (0 [0-9])	207,20 (62,60-617,96) ²
Примітки: ¹ ВШ >1 вказує на перевагу рисдипламу перед препаратом порівняння; ² ВШ розраховували із застосуванням половинної корекції (half-cell correction). Основні досягнення немовлят щодо моторної функції за шкалою HINE-2 в період з 183-го до 394-го дня. Немовлят, які померли або припинили участь у дослідженні, вважали такими, що не мали відповіді, незалежно від тривалості спостереження. Середня тривалість спостереження становила 8 місяців для дослідження FIREFISH (дата припинення збору даних – 7 вересня 2018 р. [14]) та 9 місяців для ENDEAR (тимчасово припинене[5]).				

Табл. 4. Аналіз МУКНП відгуку здатності сидіти за шкалою HINE-2 протягом I частини дослідження FIREFISH (збір даних припинено 7 вересня) [14] порівняно з дослідженням ENDEAR				
Препарат порівняння (дослідження)	Неузгоджене порівняння		МУКНП	
	Пацієнти, що відповіли на терапію / розмір вибірки (% [95% ДІ])	ВШ для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння (95% ДІ) ¹	Зважена кількість к-ть пацієнтів, що відповіли на терапію / середньозважена сума (% [95% ДІ])**	ВШ для рисдипламу (95% ДІ) ¹
Рисдиплам (I частина FIREFISH)	3/16 (19 [0-38])	–	5,40/12,30 (44 [0-74])	–
Нусінерсен (ENDEAR)	6/73 (8 [3-17])	2,58 (0,32-6,7)	6/73 (8 [3-17])	8,73 (1,85-30,68)
ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR)	0/37 (0 [0-9])	19,44 (2,27-46,43) ²	0/37 (0 [0-9])	59,72 (18,01-173,95)²
Примітки: ¹ ВШ >1 вказує на перевагу рисдипламу перед препаратом порівняння; ² ВШ розраховували із застосуванням половинної корекції (half-cell correction). Основні досягнення немовлят щодо моторної функції за шкалою HINE-2 в період з 183-го до 394-го дня. Немовлят, які померли або припинили участь у дослідженні, вважали такими, що не мали відповіді, незалежно від тривалості спостереження. Середня тривалість спостереження становила 8 місяців для дослідження FIREFISH (дата припинення збору даних – 7 вересня 2018 р. [14]) та 9 місяців для ENDEAR (тимчасово припинене [5]).				

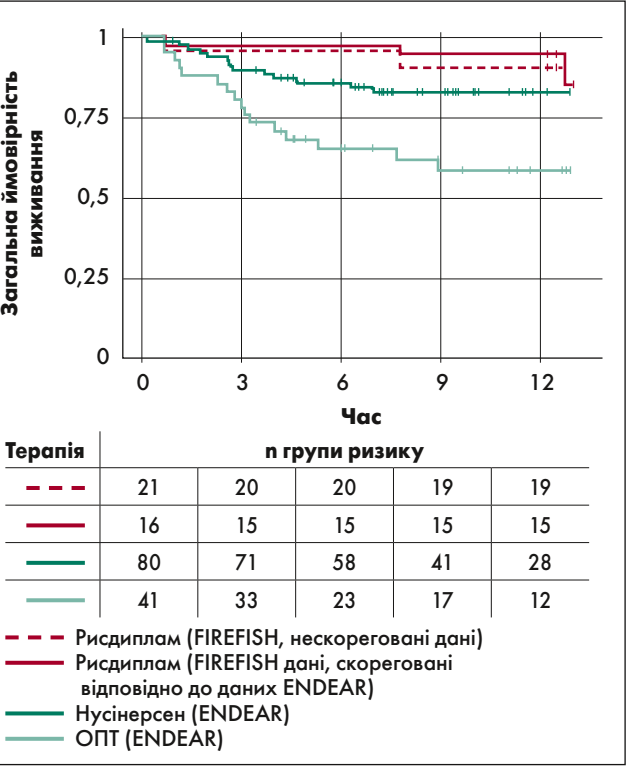


Рис. 3. Аналіз МУКНП загального виживання у I частині дослідження FIREFISH порівняно з дослідженням ENDEAR

Примітки: Криві Каплана – Мейєра для дослідження ENDEAR узято з R.S. Finkel et al., 2017 [3]. З метою проведення цих аналізів пацієнти пройшли цензурування через 13 місяців (адміністративне). Виживання без подій визначено як виживання без постійної вентиляції легень. У дослідженні ENDEAR постійна вентиляція легень визначалась як трахеостомія або неінвазивна вентиляція легень протягом ≥16 год на добу впродовж ≥21 доби без розвитку гострої оборотної події. У дослідженні FIREFISH постійна вентиляція легень визначалась як трахеостомія або вентиляція легень з двофазним позитивним тиском протягом ≥16 год на добу впродовж >3 тижнів поспіль, або постійна інтубація протягом >3 тижнів без розвитку чи після розриву гострої оборотної події. Лікування рисдипламом, нусінерсеном та онасемногеном абепарвокеом-ксайой завжди проводять разом із ОПТ. Популяцію ОПТ для цього аналізу взято з групи контролю дослідження ENDEAR.

Література

- Nash P. et al. // Rheumatol Ther. — 2018. — 5. — P. 99-122.
- Clinicaltrials.gov. NCT01839656. Accessed Sept 2019.
- Finkel R.S. et al. // Lancet. — 2016. — 388. — P. 3017-3026.
- Clinicaltrials.gov. NCT02193074. Accessed Sept 2019.
- Finkel R.S. et al. // N Engl J Med. — 2017. — 377. — P. 1723-1732.
- Clinicaltrials.gov. NCT02462759. Accessed Sept 2019.
- Clinicaltrials.gov. NCT02386553. Accessed Sept 2019.
- Clinicaltrials.gov. NCT02913482. Accessed Sept 2019.
- Clinicaltrials.gov. NCT02913482. Accessed Sept 2019.
- Mendell J.R. et al. // N Engl J Med. — 2017. — 377. — P. 1713-1721.
- Clinicaltrials.gov. NCT03421977. Accessed Sept 2019;
- Clinicaltrials.gov. NCT03306277. Accessed Sept 2019.
- Clinicaltrials.gov. NCT02268552. Accessed Sept 2019.
- Baranello G. et al. Poster presented at WMS2018.

Підготувала **Наталія Купко**

M-UA-00000409

Цереброваскулярні захворювання на тлі артеріальної гіпертензії: дорожня карта профілактики інсульту й деменції

У березні 2021 р. у форматі онлайн відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна парадигма раціональної терапії неврологічних захворювань». Учасники приділили належну увагу одній з найактуальніших проблем здоров'я людини – артеріальній гіпертензії (АГ), можливостям запобігання її впливу на мозок і судини та боротьбі з наслідками. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповіді щодо даної тематики, яку представив Владислав Миколайович Міщенко, д. мед. н., професор кафедри неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2025 р. на АГ страждатимуть 1 млрд 560 млн пацієнтів (Keatney et al., 2005). У розвинених країнах поширеність АГ сягає 24%, у тих, що розвиваються, – 80%. Від 30 до 60% хворих – особи віком >60 років; зокрема, в Україні АГ мають 35% дорослого населення (Сіренко, 2015). За даними МОЗ України, серед 2,5 млн пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ) у 64% вони зумовлені АГ.

Зміни в судинах головного мозку на тлі АГ

Доповідач підкреслив, що головний мозок (ГМ) є органом-мішенню при АГ. У настановах Європейського товариства з гіпертензії (ESH, 2009) зазначено, що субклінічні ураження ГМ наявні у 44% хворих на АГ, що вдвічі перевищує поширеність ураження серця та нирок. Порушення, до яких призводить АГ, поділяють на гострі (транзиторні ішемічні атаки, геморагічні та ішемічні інсульти, гостра гіпертонічна енцефалопатія) та хронічні (порушення мозкового кровообігу, гіпертонічна дисциркуляторна енцефалопатія, судинна деменція).

Вплив АГ на розвиток інсульту

Метааналіз даних 61 проспективного спостережного дослідження (~1 млн дорослих пацієнтів) показав, що при зростанні артеріального тиску (АТ) на 10 мм рт. ст. ризик розвитку інсульту підвищується на 20–30%. Водночас зниження систолічного АТ (САТ) на 2 мм рт. ст. знижує імовірність серцево-судинних подій на 7–10% (Lewington et al., 2002). Результати популяційного дослідження INTERSTROKE свідчать, що АГ є найвагомішим фактором ризику як ішемічного, так і геморагічного інсульту (Hankey et al., 2011).

Тож контроль АТ є найважливішим заходом запобігання інсульту: цільові значення становлять <130/80 мм рт. ст.; у пацієнтів похилого віку <140/80 мм рт. ст. (Williams et al., 2018).

Зв'язок АТ із ризиком розвитку деменції та когнітивного дефіциту

Підвищений АТ у середньому віці є предиктором розвитку деменції в майбутньому (Launer et al., 1995). Також АГ є фактором ризику виникнення когнітивних порушень (КП) нейродегенеративного характеру, зокрема хвороби Альцгеймера (Яхно, 2006; Sbad et al., 2016). В осіб із АГ

спостерігається менший об'єм ГМ і таламуса, а вміст спинномозкової рідини в мозочку і скроневих частках є більшим (Wiseman et al., 2004).

АГ є незалежним фактором ризику розвитку КП у всіх вікових групах. Дослідження Honolulu – Asia Aging Study тривалістю 25 років (n=3703) показало, що зростання рівня САТ (>160 мм рт. ст.) у середньому віці пов'язане із вищим ризиком розвитку КП, зокрема деменції – у 4,8 рази (Launer et al., 2002). У випробуванні Baltimore Longitudinal Study on Aging у пацієнтів із низьким рівнем освіти як високі, так і низькі показники діастолічного АТ (ДАТ) асоціювалися з гіршими результатами тестувань виконавчої функції та мовлення. В осіб із АГ «білого халата» середнього віку і нормальним високим АТ когнітивні функції в доменах «пам'ять» і «час реакції» були гіршими, ніж у нормотензивних осіб (Zonderman et al., 2005). Низка досліджень, зокрема фремінгемське, показали, що підвищені САТ і ДАТ у середньому віці є предикторами гірших показників когнітивних функцій, уваги та пам'яті у старшому віці (Shehab, Abdulle, 2014).

Фактори ризику розвитку КП у хворих на АГ (Lentfand, 2015):

- неконтрольована АГ;
- гіпертонічний криз;
- висока варіабельність АТ;
- високі цифри АТ у нічний час;
- надмірне зниження АТ, зокрема ятрогенне;
- високий пульсовий АТ.

Процеси, залучені до патогенезу нейрокогнітивних розладів за АГ, включають енергетичний дефіцит через хронічну гіперперфузію ГМ, оксидантний стрес, вільнорадикальне пошкодження, апоптоз і масову загибель нейронів через КП (Гусев, 2013).

Лікування АГ та спричинених нею ускладнень

Основні етапи терапії АГ

Терапія 1-ї лінії включає блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антагоністи кальцію та діуретики. Після ішемічного інсульту ліпідознижувальне лікування обов'язкове для досягнення цільового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності <1,8 ммоль/л. Також рекомендовано є антитромбоцитарна терапія (після геморагічного інсульту – за переконливих показань) (Williams et al., 2018). У настанові Американської

асоціації серця та Американської асоціації інсульту (ASA/АНА, 2019) йдеться про обов'язковий скринінг на наявність КП у всіх осіб з АГ.

Терапія ЦВЗ

Метою лікування є зниження ризиків розвитку мозкового інсульту та деменції, поліпшення якості життя пацієнтів шляхом зменшення проявів неврологічних симптомів і синдромів.

Принципи терапії хронічних ЦВЗ:

- корекція соматичної патології;
- поліпшення мозкової перфузії;
- лікування неврологічних симптомів та синдромів;

- корекція емоційних порушень;
- профілактика повторних тромботичних подій;
- нейропротекторна терапія;
- вплив на ендотеліальну дисфункцію.

Очевидно, ефекти зниження АТ на когнітивну функцію є гетерогенними. За даними SCOPE та MRC, не було виявлено різниці в показниках між групами антигіпертензивної терапії та плацебо. Проте за результатами Syst-Eur, тривале лікування на основі нітредипіну зменшує імовірність деменції на 55% (p<0,001). У дослідженні PROGRESS застосування периндоприлу й індапаміду не позначилося на ризик деменції в пацієнтів із перенесеним інсультом / транзиторною ішемічною атакою (Staessen et al., 2017).

Професор зазначив, що препаратом вибору для нормалізації центральної та периферичної гемодинаміки є **Ніцеромакс** (діюча речовина – ніцерголін; виробник ТОВ «Фармакс Груп»). Його основними ефектами є:

- вазоактивний;
- антиагрегантний;
- ноотропний (зокрема нормалізує біоелектричну та функціональну активність ГМ);
- нейропротективний (антиоксидантна дія, сприяння нейрогенезу, гальмування синтезу β-амілоїду);
- метаболічний (нормалізує концентрацію електролітів, сприяє відновленню рухових і когнітивних функцій);
- полінейромедіаторний (чинить α-адреноблокувальну дію, підвищує активність норадренергічної, дофамінергічної, ацетилхолінергічної систем, оптимізує когнітивні процеси, поліпшує нейротрансмісію).

Ніцеромакс сприяє зменшенню головного болю, запаморочення, шуму у вухах, порушення рівноваги в пацієнтів із лівопівкульним інсультом, а також хиткості при ходьбі, головного болю та запаморочення – в осіб із правопівкульним інсультом. Препарат зумовлює позитивну



В.М. Міщенко

реорганізацію структури біоелектричної активності ГМ, гармонізуючи функціональний стан таламокортикальної системи та підкіркових структур ГМ, чинить вазоактивну нейрометаболічну дію. Це надає підстави рекомендувати ніцерголін при проведенні реабілітації пацієнтів після атеротромботичного інсульту.

Серед переваг препарату Ніцеромакс слід також відзначити високу якість і доступну ціну. Крім того, діюча речовина препарату має більш як 40 років досвіду практичного використання у 50 країнах світу та довгострокову ефективність, а одноразове застосування внутрішньовенно забезпечує високий комплаєнс.

Ще одним ефективним лікарським засобом, який чинить потужну антиішемічну та антигіпоксичну дію за гострих і хронічних захворювань, є **Мекс-Здоров'я** (етилметилгідроксипіридину сукцинат; виробник ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я»). Його основні ефекти:

- відновлює порушене внаслідок ішемії споживання кисню та глюкози у ГМ;
- знижує рівень молочної кислоти у крові і нормалізує співвідношення лактату й пірувату;
- обмежує руйнівну дію перекисного окиснення ліпідів і сприяє стабілізації біомембран;
- поліпшує енергетичний баланс клітин в умовах кисневої недостатності;
- чинить виразну анксіолітичну дію;
- сприяє регресу неврологічного дефіциту.

Застосування препарату Мекс-Здоров'я за хронічних ЦВЗ зумовлює зменшення виразності астеничного синдрому, психоемоційних і кохлеовестибулярних порушень, відновлення активності ендогенної антиоксидантної системи. Максимальний терапевтичний ефект спостерігається у хворих із підвищеним умістом продуктів перекисного окиснення ліпідів і виснаженням антиоксидантним захистом.

Серед сучасних ноотропних засобів також варто виділити **Нейротилін** (холіну альфосцерат; виробник ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я»). Доведено, що ця природна сполука з комплексною нейропротекторною дією:

- сприяє збільшенню рівня ацетилхоліну в ГМ;
- поліпшує стан мембран нейронів;
- підсилює церебральні метаболічні процеси;
- чинить нейропротективну дію, що визначає можливість її застосування при ішемічному інсульті, субарахноїдальному крововиливі, деменції, черепно-мозковій травмі тощо.

Слід відзначити, що Нейротилін ефективніший за інші холіноміметики в лікуванні когнітивних порушень будь-якого ступеня тяжкості, а також сприяє функціональному відновленню за транзиторної ішемічної атаки та інсульту. Завдяки доведеній безпеці препарат може бути альтернативою інгібіторам холінестерази в осіб із брадикардією, астмою, віком ≥85 років.

На завершення доповіді В.С. Міщенко зауважив, що вберегти від розвитку мозкового інсульту та деменції можна за допомогою профілактики: відмови від куріння; фізичної активності (принаймні 30 хв на день); дієти з низьким вмістом насичених жирів, переважанням цільнозернових продуктів, овочів, фруктів, риби; контролю АТ (цільовий рівень – 140/90 мм рт. ст.) і рівня ліпопротеїнів низької щільності та глікемії; приймання антикоагулянтів за фібриляції передсердь тощо.

Підготувала **Мар'яна Гнатів**

Здоров'я фармацевтична компанія

Нейротилін (холіну альфосцерат)
розчин для ін'єкцій 250 мг/мл (mg/ml)
5 ампул по 4 мл (ml)

Ніцеромакс Ніцерголін
4 флакони ліофілізату 4 мг (mg)
ліофілізат для р-ну для ін'єкцій, 4 мг у фл. № 4

Мекс-Здоров'я
20 капсул по 200 мг (mg)
20 капсул по 200 мг (mg)

• р-н для ін'єкцій 250 мг/мл по 4 мл № 5;
• капсули м'які по 400 мг по 10 капсул у блистері № 30;
• р-н оральний 600 мг/7 мл по 7 мл у флаконі № 10

• р-н для ін'єкцій 50 мг/мл по 2 мл № 10

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД до лікування наслідків порушень МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Інформаційний матеріал для поширення на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Інформаційний матеріал виключно для лікарів і фармацевтів. Більш детальна інформація в інструкції для медичного застосування. НЕЙРОТИЛІН, розчин 250 мг/мл: Р.П. UA/15334/01/01. Нікакс МОЗУ № 2467 від 30.10.2020. НЕЙРОТИЛІН, розчин 250 мг/мл: Р.П. UA/15334/01/01. Нікакс МОЗУ № 1562 від 08.07.2020. НЕЙРОТИЛІН, капсули по 400 мг: Р.П. UA/16887/01/01. Нікакс МОЗУ № 2467 від 30.10.2020. НІЦЕРОМАКС, р-н: Р.П. UA/12622/01/01. Нікакс МОЗУ № 779 від 21.04.2021. МЕКС-ЗДОРОВ'Я, р-н: Р.П. UA/16942/01/01. Нікакс МОЗУ № 2467 від 30.10.2020.

Театралізація, гіпноз та коріння сучасної неврології: Жан-Мартен Шарко як видатна постать медицини

Симптоми насправді є нічим іншим, як криком органів, що страждають
Ж.-М. Шарко

Знаменитий французький лікар XIX ст. Жан-Мартен Шарко назавжди увійшов в історію неврології завдяки безлічі корисних відкриттів у цій галузі медицини. Діабетична остеоартропатія (отримала додаткову назву «стопа Шарко»), нейросифіліс, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз (у Франції називають «хворобою Шарко»), спадкова моторно-сенсорна невротія (або хвороба Шарко – Марі – Тутта), – це лише частина патологічних станів, глибоким вивченням яких займався вчений.

Ретельно досліджуючи патогенез цих неврологічних станів, Ж.-М. Шарко відокремив їх від популярного на той час діагнозу «істерія». Також лікар був прихильником анатомо-клінічного методу, зробив чималий вклад у його розвиток та систематизував структуру, сприяв ширшому запровадженню неврологічного обстеження тощо.

Ж.-М. Шарко одним із перших підтримував використання в науковій практиці мікроскопії, продовжив впровадження фотографії та інших авангардних технологій своєї епохи. Крім того, він був наставником таких відомих постатей у медицині, як Жозеф Бабінський, Жиль де ла Туретт та Зигмунд Фрейд; у свій час наважився досліджувати різні складні хімічні й фізичні явища; заглибився у неврологічну сферу «істеричних» станів за допомогою театралізації та гіпнозу. Зрештою, він жив в епоху, коли медицину лише почали сприймати як науку, а не «магічні вірування», що пронизували суспільство. Ж.-М. Шарко й досі залишається важливою фігурою, науковцем, діяльністю та відкриття якого для глибокого розуміння хвороб мозку й нервової системи є визначальними.

Початок наукового шляху

Народився Жан-Мартен Шарко 29 листопада 1825 р. у Парижі, мав трьох молодших братів. Його батько, Симон-П'єр Шарко, майстрував карети, меблі та взуття, тож через брак коштів отримати університетську освіту міг лише один син. Поталанило саме Жану-Мартену, адже він демонстрував кращі за братів успіхи у школі, був талановитим художником; окрім того, його приваблювала медицина. Врешті-решт хлопець вирішив вивчати її у Паризькому університеті.

У 1853 р. Ж.-М. Шарко закінчив медичну школу та зміг отримати стажування в лікарні Пітьє-Сальпетрієр у Парижі. В середині XVIII ст. сюди приймали знедолених, божевільних та безнадійно хворих без особливої надії на зцілення. Шарко описував Сальпетрієр як «великий осередок людських страждань». Але він вважав 5 тис. пацієнтів закладу так званими експонатами патологічного музею, який допомагав краще розуміти хвороби. Багато пацієнтів у Сальпетрієрі були визнані такими, що страждали на істерію. Це був діагноз за замовчуванням для тих, хто виявляв будь-які симптоми чи ознаки, які могли принаймні віддалено стосуватися нервової системи (головний біль, глухоту, психоз, тривожність, гомосексуалізм), і навіть для жінок, які проявляли самостійність у політичних та релігійних питаннях.

Незважаючи на те що вчені вже давно вивчали центральну нервову систему (ЦНС), на час стажування Ж.-М. Шарко вона все ще лишалася *terra incognita*. Сантьяго Рамон-і-Кахаль – іспанський лікар та гістолог, один із запровадників сучасної нейробиології, тоді був ще малюком, і його зроблене в майбутньому відкриття, що ЦНС складається із клітин, а спинний мозок є продовженням головного мозку, було лише гіпотезою.

Перші успішні кроки в науці

Ж.-М. Шарко демонстрував значні успіхи під час стажування, і під впливом П'єра Франсуа Реєра (1793-1867) – декана медичної школи, професора патології, який лікував імператора Наполеона III, також вирішив вивчати патологію. Художні здібності Шарко стали у пригоді під час документування анатомії.

У 1857 р. Шарко отримав звання професора медицини, а потім став начальником медичної служби лікарні Сальпетрієр, яка згодом перетворилася на великий науково-дослідний інститут світового значення. Жан-Мартен продовжував суміщати догляд пацієнтів із глибоким вивченням їхніх станів крізь призму патології.

Серед наставників Шарко був також Гійом Дюшенн (1806-1875) – невропатолог та «батько» електротерапії, на честь якого названо м'язову дистрофію Дюшенна. Він познайомив Шарко із патологічними процесами, неврологічним обстеженням, використанням фотографії у медицині тощо. Альфред Вульпіан (1826-1887) навчив його мікроскопії – цю технологію було винайдено у XVII ст., але лише згодом вона стала доступною для дослідження гістологічних зразків.

У середині XIX ст. досліджувати гістологію нервової тканини було особливо складно. Ще 1837 р. чеський анатом Йоганнес Пуркінє (1787-1869) відкрив наявність нейронів у мозочку. Однак справжні досягнення стануться наприкінці століття завдяки С. Рамону-і-Кахалю та Камілло Гольджі (1843-1926) – італійському гістологу, патологу, науковцю. Обговорення ідеї Гольджі про те, що ЦНС є безперервною електричною мережею, та міркування Кахалю із приводу того, що вона складається з клітин, привело до запровадження вченими нової техніки фарбування, яка принесла їм обом Нобелівську премію з фізіології та медицини (1906). Цей метод полягає у затемненні мієлінових аксонів, дендритів і нейрофібрил із використанням дихромату калію та нітрату срібла, при цьому інші складові залишаються світлішими.

Раніше патологоанатоми могли бачити межі між сірою та білою речовинами, але набагато менш чітко. Отримуючи доступ до хребта за допомогою поперечних зрізів, вони вже мали певну уяву про анатомію спинного мозку. До 1860-х рр. Шарко теж робив це, і, можливо, був першим, хто зв'язав побачене з конкретними неврологічними проявами.

Автопсії «на ентузіазмі»

Анатомо-клінічний метод передбачав зіставлення результатів розтину із клінічними проявами, зафіксованими до смерті пацієнта. Ж.-М. Шарко з великим ентузіазмом науковця брався за патологоанатомічні дослідження після смерті хворих. Так, наприклад, він спостерігав за покоївкою похилого віку, яка працювала в його домі та все частіше була посуд, оскільки вже не могла його втримати. Покоївка хотіла звільнитися, але Шарко наполягав, щоб вона продовжила працювати, аби все ж таки зробити посмертну автопсію. За словами дослідника нейродегенеративних захворювань, лікаря Аарона Вагена, який любив пожартувати, «після багатьох обідів Шарко діагностував у покоївки розсіяний склероз».

Патологоанатомічні дослідження, які проводив Ж.-М. Шарко у пацієнтів із подібними симптомами, дозволили виявляти склероз – заміну нервової тканини щільною сполучною. Крім того, ці склеротичні ураження виникали не в одному місці, тому він врахував це при формулюванні діагнозу «множинний склероз», який завдяки Шарко 1868 р. був визнаний окремою хворобою.

Розсіяний склероз може супроводжуватися розвитком певних психічних розладів та мати хронічний перебіг, із наростанням чи зменшенням симптомів упродовж багатьох років. На тлі цього Ж.-М. Шарко став виділяти хворих, що мали м'язові ураження, за яких психічні процеси зазвичай зберігалися на належному рівні, але спостерігалось швидше прогресування патологічного стану протягом декількох років – до паралічу, а часто навіть до смерті. Одна така пацієнтка на ім'я Марі звернулася до Шарко по допомогу 1865 р. Вона страждала на прогресуючий параліч і контрактури у суглобах кінцівок, тож її вважали «істеричною» незважаючи на відсутність психічних розладів. Зрештою були уражені її дихальні м'язи, і вона померла.

Разом зі своїм учнем, лікарем Аліксом Джоффроєм (1844-1908), Шарко виконав автопсію тіла Марі та інших пацієнтів із подібними клінічними проявами протягом наступних кількох років. Розтин показав ураження в бічній частині спинного мозку, де рухові імпульси передаються у кінцівки через бічний кортикоспінальний тракт. Ушкодження були склеротичними, що спричиняло прогресувальне виснаження м'язів, або аміотрофію. Для узагальнення уражень бічного стовпа спинного мозку 1874 р. Шарко ввів термін «бічний аміотрофічний склероз».

Від сумнівного лікаря до знаменитого науковця

Дослідження Ж.-М. Шарко, безсумнівно, були фундаментальними стосовно діагностичного аспекту неврології. Проте його терапевтичні зусилля не завжди піддаються сучасній логіці. Так, лікар розтирав ртуттю хворих на сифіліс, призначав пшеницю з алкалоїдами ріжків і припікання спини гарячим залізом. Усе це, згідно з сучасними поглядами, є небезпечним, як і засоби з сумнівною ефективністю (сульфат цинку та нітрат срібла), які він виписував пацієнтам. Безумовно, деякі методи лікування, які відстоював науковець, приносили користь, такі як броміди при епілепсії. Також Ж.-М. Шарко використовував гідро- та електротерапію при різних клінічних станах. Імовірно, електротерапія допомогла йому встановити наявність анатомічних зв'язків із різними нервами та м'язами, що сприяло його внеску в розвиток неврологічного обстеження, але це було, м'яко кажучи, малоприємним для пацієнтів.

І все ж згодом Жан-Мартен стане знаменитим лікарем, можливо, частково завдяки його успіху в діагностуванні бічного аміотрофічного, розсіяного склерозу та нейросифілісу, а також уражень периферичної нервової системи, таких як стопа Шарко та хвороба Шарко – Марі – Тутта. Крім того, подібно до нейрохірурга-новатора, вченого-ендокринолога, лікаря Гарві Кушинга, науковий внесок Шарко виходить за межі однієї галузі медицини. Приміром, поєднання таких клінічних симптомів, як біль у правому підребер'ї, жовтяниця та лихоманка, що вказують на розвиток гострого холангіту, донині називають тріадою Шарко.

Також до можливості стати відомим науковцем Жан-Мартена наблизили його публічні лекції, які були часто театралізованими. Наприклад, одного разу Шарко прикріпив французький багет до голови пацієнта, щоб тремор голови був очевиднішим для аудиторії.

Пізніше у своїй науковій кар'єрі Шарко звернув увагу на клінічні стани, за яких наявні не тільки неврологічні ознаки, але й симптоми, пов'язані з особистістю та поведінкою. Він відкинув «істерію» як причину таких проявів і наполягав, що патологія, яка лежить в основі будь-якої поведінки, бере початок із самого мозку.

Проте Шарко все ж таки пов'язував деякі випадки епілепсії з «істерією». Щоб контролювати таких пацієнтів та мати нагоду демонструвати їхній стан громадськості, він використовував гіпноз та електростимуляцію. За допомогою гіпнозу лікар провокував судоми та інші «істеричні» явища у хворих, щоб аудиторія могла побачити все на власні очі. Однією з таких пацієнток була Марі «Бланш» Віттманн (1859-1913), яку називали «королевою істерій», оскільки гіпноз викликав у неї виразні судоми.

Жан-Мартен Шарко помер 16 серпня 1893 р. у Морвані (департамент Ньєвр, Франція). Після смерті Шарко застосування гіпнозу як наукового методу стало поступово припинятися. Лише П'єр Жане, один із родоначальників французької дослідної психології, продовжував над цим працювати.

За матеріалами www.medscape.com

Порівняльна ефективність препаратів хворобомодифікуючої терапії при лікуванні пацієнтів із розсіяним склерозом

Із появою хворобомодифікуючої терапії (ХМТ) прогноз для пацієнтів із розсіяним склерозом (РС) суттєво поліпшився. Нині найдієвішою стратегією лікування рецидивно-ремісивного РС (РРРС) є ранній початок ХМТ для уповільнення чи запобігання розвитку хвороби, усунення загострень або зниження їх частоти. Засіб ХМТ першої лінії диметилфумарат (ДМФ) чинить імуномодулюючу та цитопротективну дію, впливаючи на ключові етапи патогенезу РС. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів дослідження S. Braune et al., проведеного у реальних клінічних умовах і присвяченого порівняльній ефективності терапії ДМФ із модифікованим вивільненням та інтерфероном (ІФН), глатирамеру ацетатом (ГА) і терифлуномідом (ТЕР). Матеріал опубліковано у виданні Journal of Neurology (2018; 265 (12): 2980-2992).

Ефективність ДМФ із модифікованим вивільненням, тобто кишковорозчинної форми ДМФ, у терапії РРРС доведено в рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), ретроспективних аналізах, дослідженнях у реальних клінічних умовах (Chen et al., 2017; Fox et al., 2015). Але для медичного застосування цього лікарського засобу та прийняття рішень щодо політики в галузі охорони здоров'я таких даних може бути недостатньо. Натомість дослідження порівняльної ефективності (ДПЕ) препаратів у терапії тій чи іншій патології дозволяють отримати докази у реальній клінічній практиці. Вони можуть включати багато препаратів порівняння, а також охоплювати когорти пацієнтів, яких зазвичай виключають із РКД через жорсткі вимоги.

Ефективність ДМФ та альтернативних засобів ХМТ шляхом аналізів даних реєстрів методом псевдорандомізації порівнювали й раніше. Було показано ліпшу позитивну дію ДМФ щодо зниження частоти загострень на рік та збільшення часу до першого загострення порівняно з ІФН, ГА і ТЕР (Sattarnezhad et al., 2017; Spelman et al., 2017). S. Braune et al. (2018) на основі даних реєстру NeuroTransData (NTD; Німеччина) виконали порівняння ефективності ДМФ з ІФН, ГА і ТЕР в умовах реальної клінічної практики у пацієнтів із РРРС, відібраних методом псевдорандомізації.

Матеріали й методи дослідження

Пацієнтів розподілили на дві групи: лікування ДМФ та ІФН, ГА, ТЕР. Критерії включення у дослідження були такі: РРРС, вік ≥ 18 років, наявність даних за шкалою оцінки ступеня інвалідизації (EDSS) та/або рецидив після початку терапії. Медіана періодичності візитів хворих для огляду — близько трьох місяців. Для порівняння з ефективністю терапії ІФН, ГА чи ТЕР пацієнти відповідних груп повинні були не отримувати ХМТ до початку дослідження або ж перебувати на попередньому лікуванні іншим

препаратом першої лінії (наприклад, ГА або ТЕР у разі оцінки ефективності ІФН).

Первинною кінцевою точкою ДПЕ був час до першого загострення, вторинними — частота загострень на рік, частка пацієнтів без загострень за період 12 та 24 місяці, причини та час до переривання терапії. Також фіксували час підтвердженого прогресування ступеня інвалідизації (ППСІ) за шкалою EDSS упродовж 3- та 6-місячного періоду (тобто збільшення показника за шкалою EDSS на 0,5 та 1 бал для пацієнтів із початковими показниками $\geq 5,5$ та 0-5,5 бали відповідно).

Коефіцієнти схильності розраховували методом множинної логістичної регресії. Група відповідного лікування являла собою залежну змінну, а такі фактори-конфаундери, як вік, стать, тривалість захворювання до початку досліджуваного лікування, попередня терапія (кількість призначень — 0, 1, 2, 3, 4+), бали за шкалою EDSS на початку спостереження, загальна частота загострень за останні 12 і 24 місяці — незалежні змінні (метод псевдорандомізації враховує лише такі конфаундери, які можуть бути виміряні, та не може враховувати, наприклад, дані магнітно-резонансної томографії). Непарне цензурування використовували як метод первинного аналізу всіх отриманих результатів, а попарне — як аналіз чутливості до зміщень для врахування потенційної різниці у часі приймання препарату та оцінки стійкості даних.

Результати дослідження Порівняння ДМФ та ІФН

Показник щодо часу до першого загострення (первинна кінцева точка) був значуще нижчим у хворих, які отримували ДМФ, порівняно з такими на ІФН, що свідчило про вищу ефективність ДМФ (рис. 1). Щодо вторинної кінцевої точки, у більшості пацієнтів (83,5 і 77%) групи ДМФ порівняно з ІФН (76,5 і 61%) не спостерігалось загострень упродовж 12 і 24 місяців відповідно. Річна частота загострень

у хворих на лікуванні ДМФ була значуще нижчою, ніж серед тих, хто отримував ІФН (рис. 2). Час до переривання терапії у групах ДМФ і ІФН суттєво не відрізнявся. В обох групах відмова від лікування у деяких випадках була пов'язана переважно з побічними явищами та немедичними причинами, при цьому брак терапевтичного ефекту частіше мав місце на тлі застосування ІФН. Час до ППСІ упродовж 3 і 6 місяців та частка пацієнтів без прогресування РС протягом 12 місяців були дещо більшими у групі ДМФ порівняно з ІФН.

Порівняння ДМФ і ГА

Показник щодо часу до першого загострення (первинна кінцева точка) був значуще нижчим у пацієнтів на лікуванні ДМФ порівняно з тими, хто отримував ГА, що свідчило про вищу ефективність ДМФ (рис. 1). У групі ДМФ більшість хворих (82,7 і 76,3%) порівняно з ГА (75,3 і 64,3%) не мали загострень упродовж 12 і 24 місяців відповідно. Річна частота загострень серед пацієнтів, які застосовували ДМФ, була суттєво нижчою, ніж на тлі лікування ГА (рис. 2). Час до переривання терапії у групах ДМФ і ГА суттєво не відрізнявся. В обох групах відмова від лікування у деяких випадках корелювала переважно з побічними ефектами та немедичними причинами. Час до ППСІ упродовж 3 і 6 місяців та частка осіб без прогресування РС протягом 12 місяців були подібними у групах ДМФ і ГА.

Порівняння ДМФ і ТЕР

Показник щодо часу до першого загострення (первинна кінцева точка) був значуще нижчим у пацієнтів, які отримували ДМФ, порівняно з групою ТЕР, що свідчило про вищу ефективність ДМФ (рис. 1). Стосовно вторинної кінцевої точки, у групі ДМФ у більшості пацієнтів (86,8 і 81,4%) порівняно з ТЕР (79 і 69,1%) були відсутні загострення упродовж 12 і 24 місяців відповідно. Річна частота загострень у хворих, які отримували ДМФ, була суттєво нижчою, ніж серед тих, хто перебував на лікуванні ТЕР (рис. 2). Час до переривання терапії у групах ДМФ і ТЕР суттєво не відрізнявся. В обох групах відмова лікування у певних випадках асоціювалася здебільшого з побічними явищами та немедичними причинами, при цьому відсутність терапевтичного ефекту частіше мала місце у групі ТЕР. Час до ППСІ упродовж 3 і 6 місяців та частка осіб без прогресування РС протягом 12 місяців були подібними у групах ДМФ і ТЕР.

Час до першого загострення	Події, n (%)	
	Препарат порівняння	ДМФ
ІФН (n=439) непар.	142 (32,3)	73 (16,6)
ІФН (n=439) пар.	81 (18,5)	48 (10,9)
ГА (n=535) непар.	161 (30,1)	96 (17,9)
ГА (n=535) пар.	96 (17,9)	62 (11,6)
ТЕР (n=388) непар.	84 (21,6)	50 (12,9)
ТЕР (n=388) пар.	55 (14,2)	31 (8,0)
ФІН, усі пацієнти (n=457) непар.	120 (26,3)	81 (17,7)
ФІН, усі пацієнти (n=457) пар.	70 (15,3)	51 (11,2)
ФІН, пацієнти з високою активністю РС (n=99) непар.	31 (31,3)	28 (28,3)
ФІН, пацієнти з високою активністю РС (n=99) пар.	18 (18,2)	17 (17,2)

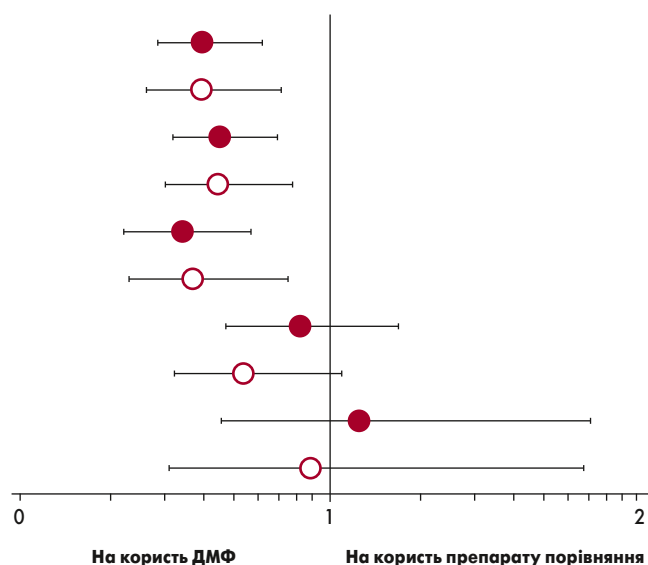


Рис. 1. Відносний ризик щодо часу до першого загострення у групах, які отримували ДМФ та препарати порівняння

Примітки: ВР — відносний ризик, ДІ — довірчий інтервал, ФІН — фінголімод, непар. — непарне цензурування (первинний аналіз), пар. — попарне цензурування (аналіз чутливості).

Адаптовано за S. Braune et al., 2018

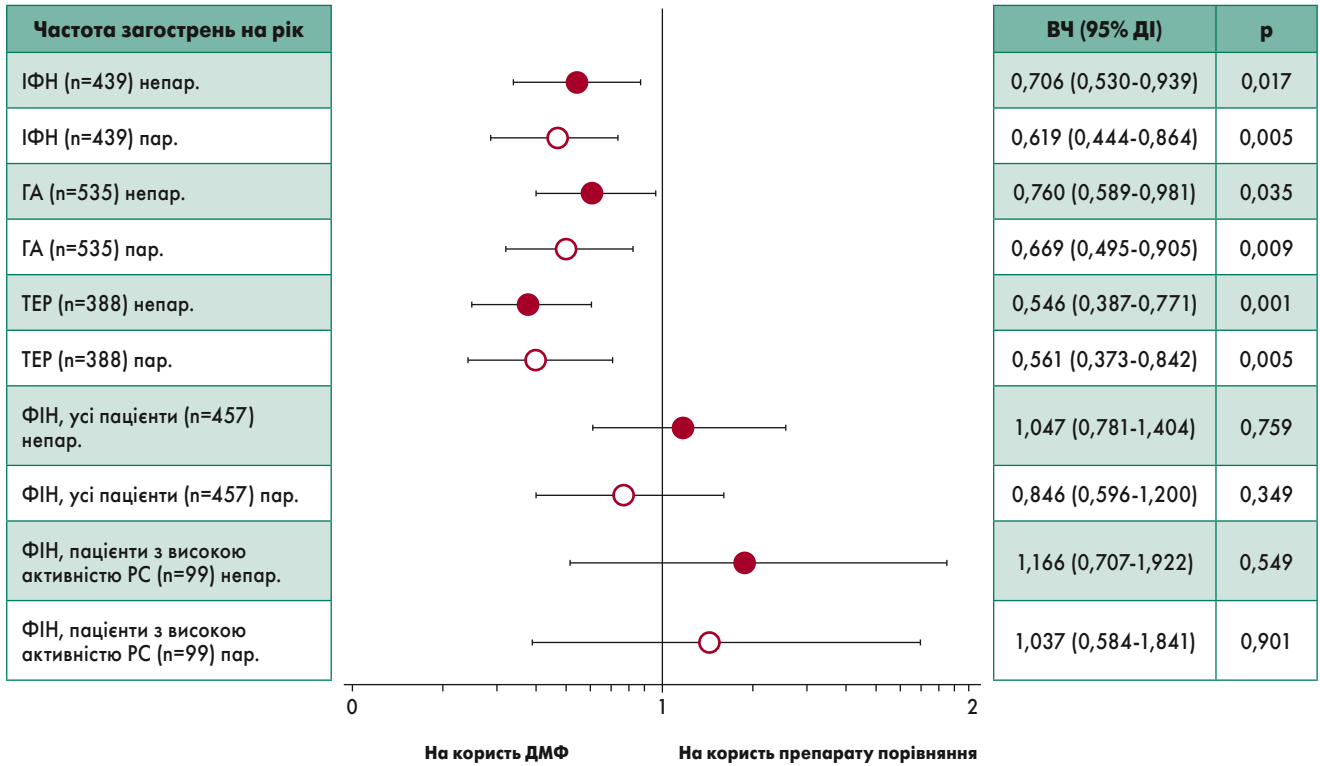


Рис. 2. Відношення частот загострень РС у річному обчисленні в групах, які отримували ДМФ та препарат порівняння

Примітки: ВЧ – відношення частот, ФІН – фінголімод, непар. – непарне цензурування (первинний аналіз), пар. – парне цензурування (аналіз чутливості).

Адаптовано за S. Braune et al., 2018

Обговорення

Незважаючи на переваги РКД у визначенні ефективності та безпеки нових методів або засобів терапії, вони мають певні недоліки. Так, РКД не можуть надати порівняльну інформацію про всі можливі варіанти застосування, до того ж відбір учасників РКД відбувається згідно з суворими критеріями, тому не відображає широкого різноманіття характеристик пацієнтів, їхніх коморбідностей, попередньої терапії тощо у реальній клінічній практиці. Тож для ухвалення як медичних, так і управлінських рішень необхідна більш надійна та прозора інформація. Національні та міжнародні реєстри пацієнтів із РС містять високоякісні дані, які завдяки статистичній обробці дають змогу порівняти різні методи лікування та допомогти клініцистам і пацієнтам у спільному прийнятті рішень щодо вибору терапії.

- Під час аналізу даних реєстру NTD:
- застосування методу псевдорандомізації мінімізувало ризик систематичної помилки вибірки при зіставленні даних пацієнтів, які отримували ДМФ або препарат порівняння;
 - чітке визначення загострення РС та залучення сертифікованих спеціалістів для оцінки стану пацієнтів за шкалою EDSS мінімізували ризик систематичної помилки, пов'язаної з виявленням клінічних подій;
 - регулярні візити пацієнтів усіх груп до лікаря (приблизно один раз на три місяці) знижували ризик систематичної помилки, пов'язаної з процесом дослідження;
 - аналіз чутливості, оснований на парному цензуруванні, мінімізував ризик систематичної помилки, пов'язаної з різним часом спостереження за пацієнтами різних груп.

Аналіз даних реєстру NTD показав, що терапія ДМФ, призначена пацієнтам з високою активністю РС, тобто після загострення, яке відбулося на тлі застосування іншого препарату або за відсутності терапії, виявилася ефективнішою щодо зниження активності РС, ніж ІФН, ГА і ТЕР. Автори зазначають, що дослідження включало досить велику вибірку, а спостереження було тривалим, із частими візитами, зокрема для оцінки стану за шкалою EDSS. Обох цих характеристик одночасно не мало жодне попереднє випробування.

Загалом результати вивчення даних реєстру NTD добре узгоджуються з даними попередніх ДПЕ, де порівнювали ефективність ДМФ та інших препаратів ХМТ (Chan et al., 2017; Hutchinson et al., 2014). Результати клінічних випробувань, дані реальної клінічної практики та пацієнтів із дослідних медичних центрів також підтверджують, що ефективність ДМФ вища за таку ІФН, ГА або ТЕР, незалежно від того, чи проводили пряме порівняння чи застосовували псевдорандомізацію (Boster et al., 2017; Nicholas et al., 2017). Так, ретроспективний аналіз даних щодо звернень за страховими виплатами у США показав, що річна частота загострень РС була нижчою серед пацієнтів, які приймали ДМФ, ніж на тлі лікування ІФН, ГА або ТЕР (Boster et al., 2017).

Аналіз даних реєстру NTD включав також порівняння ефективності ДМФ і фінголімоду – засобу ХМТ, що застосовують у пацієнтів із високоактивним РРРС. Аналіз не показав суттєвої різниці між ДМФ і фінголімодом щодо часу до першого загострення та річної частоти загострень (рис. 1, 2). Автори звертають увагу на результати аналізу в підгрупах, що демонструє високу ефективність ДМФ, близьку до такої фінголімоду, серед пацієнтів із високою активністю захворювання – осіб, в яких повний курс лікування принаймні одним препаратом ХМТ не дозволив досягти терапевтичного ефекту (Braune et al., 2018).

Висновки

У підсумку автори зазначають, що ДМФ має переваги перед ІФН, ГА та ТЕР щодо часу до першого рецидиву та частоти рецидивів на рік. Ці висновки узгоджуються з результатами попередніх ДПЕ та підтверджені додатковими доказами на основі аналізу методом псевдорандомізації, ретельного підбору груп та визначення кінцевих точок, тривалішого періоду спостереження тощо. Отримані результати є корисними для прийняття клінічних рішень щодо призначення засобів ХМТ в умовах реальної клінічної практики.

Підготувала Тетяна Ткаченко





НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

ДИМЕТИЛФУМАРАТ-ВІСТА

120, 240 мг диметилфумарату
модифікованого вивільнення



■ Препарат першої лінії для лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу з рівнем доказовості А.
Входить до міжнародних рекомендацій лікування розсіяного склерозу (РС) та включений до Української Настанови лікування РС в якості імуномодуючої терапії першої лінії.¹

■ Диметилфумарат має вищу клінічну ефективність за показниками середнього часу до рецидиву та середнього показника річного рівня рецидивів (згідно результатів клінічних досліджень) у порівнянні з глатирамеру ацетатом, інтерфероном та терифлуномідом.^{2,3}

■ Диметилфумарат володіє цитопротективною дією та високим профілем безпеки.^{4,5,6}

Synthon
Виробництво: Сінтон Іспанія

ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ
vista.org.ua

1) Настанови ЄОБ01. Розсіяний склероз. <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/22987d4e-bm00801&format=pdf>
2) The New England Journal of Medicine. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. September 20, 2012. vol. 367 no. 12 <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1206128?article=fulltext>
3) J Neurol. 2018; 265(12): 2980-2992. Published online 2018 Oct 16. doi: 10.1007/s00415-018-9083-5. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. Stefan Braune, 1 Sarah Grimm,2 Philip van Hove,2 Ulrich Freudenberger,3 Fabio Pellegrini,3 Robert Hude,3 Armin Bergmann,1 and NTD-Study Group.
4) Chen XL, Dodd G, Thomas S, Zhang X, Wasserman MA, Rovin BH, et al. Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidative injury and inhibits inflammatory gene expression. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008 May; 295(5): H1862-70.
5) Popova E.V., Khranchanova N.V., Lash N.V., Onova E.V., Boyko A.N. Dimethyl fumarate: the new tableted preparation for the treatment of multiple sclerosis. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2015; 136: 74-78 [in Russ.].
6) Інструкція для медичного застосування лікарського препарату Диметилфумарат-Віста

Нормалізація рівня білка Rbbr7 у мозку може зробити патологічний процес хвороби Альцгеймера зворотним: нові обнадійливі дані

Із моменту відкриття хвороби Альцгеймера (ХА) більш як століття тому в центрі уваги опинилися дві основні ознаки цієї руйнівної патології. Перша – амілоїдні бляшки, щільні скупчення неправильно згорнутого амілоїдного білка, що утворюються у проміжках між нервовими клітинами. Більшість зусиль, спрямованих на зупинення розвитку ХА, були націлені саме на амілоїдні бляшки. Однак дотепер досягти успіху в цьому так і не вдалося. Другий ключовий ознаці ХА донедавна приділяли менше уваги. Це нейрофібрилярні клубки – ниткоподібні структури в тілах нейронів, утворені іншим важливим протеїном – тау-білком.

Дослідники із Центру нейродегенеративних захворювань ASU-Banner при Інституті біодизайну вирішили детальніше вивчити нейрофібрилярні клубки у головному мозку – патологічні утворення, характерні не тільки для ХА, але й для інших нейродегенеративних станів. Науковці сфокусували увагу на конкретному білку, відомому як Rbbr7, порушення регуляції якого, ймовірно, пов'язане з можливим утворенням клубків із тау-білка та загибеллю клітин, асоційованих із ХА й іншими нейродегенеративними захворюваннями.

Як зазначив провідний автор дослідження **Ніхіл Дейв**, він та його колеги припустили, що цей білок залучений до патологічного процесу розвитку ХА. Адже у померлих зразках мозкової тканини при ХА було виявлене зменшення вмісту білка порівняно зі здоровим мозком.

Дослідження продемонструвало кореляцію між зниженням рівня Rbbr7 та збільшенням утворення клубків, а також пов'язаною із цим втратою нейронів і зменшенням маси мозку у хворих на ХА. Що цікаво, втрата клітин і утворення клубків піддалися зворотному процесу в трансгенних мишей, у яких концентрацію Rbbr7 було відновлено до вихідного показника.

Отримані результати відкривають новий напрям досліджень, які можуть допомогти у розробці новітніх ефективних методів лікування ХА та широкого спектра інших хвороб, пов'язаних із тау-білком, що відомі також як тауопатії (хвороба Піка, фронтотемпоральна деменція та черепно-мозкові травми).

Розвиток ХА: прихований напад

ХА залишається однією з найзагадковіших хвороб, відомих науці. Клінічні симптоми ХА можуть потроху проявлятися протягом багатьох років, маскуючись під звичайні процеси старіння. Однак щойно ХА оволодіває мозком, розвиток хвороби часто буває швидким і нещадним. У пацієнтів може проявлятися широкий спектр симптомів, зокрема сплутаність свідомості, фізична дезорієнтація, марення, забудькуватість, агресивність, ажитація, прогресувальна втрата контролю моторних функцій тощо.

Наразі дослідникам відомо, що до того часу, коли перші зовнішні прояви хвороби стануть очевидними, ХА вже десятки років непомітно уражає мозок, зазвичай залишаючи свою «візитну картку» у вигляді бляшок і клубків.

Нині ХА залишається основною причиною деменції, а літній вік є основним фактором ризику. Натепер лише у США 5,8 млн осіб страждають на ХА; за даними центрів дослідження цього захворювання, до 2060 р. кількість хворих збільшиться до 14 млн. Окрім похилого віку, багато інших чинників відіграють роль у цьому складному розладі – від спадкової схильності до серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та ожиріння. Вибір способу життя, що включає режим харчування та фізичну активність, також може вплинути на схильність до ХА. Захворювання переважно уражає людей після 65 років, хоча ХА із раннім початком може проявлятися набагато раніше.

Геном 2.0

У новому дослідженні розглядається інша зона ризику, пов'язана з нейродегенеративними захворюваннями, яка стосується генів людини та їх експресії. Хоча тримільярдний код ДНК, що становить геном людини, залишається незмінним протягом усього життя, тепер дослідники знають, що хімічні месенджери великої різноманітності та складності можуть впливати на геном, «передаючи вказівки» ДНК та керуючи нею.

Ці епігенетичні зміни можуть «вмикати» і «вимикати» гени або регулювати кількість білка, який вони виробляють. Попередні статичні уявлення про «долю» генів, поступилися місцем новим поглядам, згідно з якими зміни навколишнього середовища можуть глибоко впливати на «поведінку» генів. Вчені лише починають вивчати далекосяжний вплив епігеному на здоров'я та хвороби людини.

Результати поточного дослідження демонструють епігенетичні зміни, що відбуваються у головному мозку при зниженні рівня білка Rbbr7, виявленого у померлих зразках мозкової тканини пацієнтів із ХА.

Однією з функцій Rbbr7 є регулювання експресії генів шляхом зміни взаємодії ДНК із ядерними білками гістонами – ДНК обвивається навколо них, подібно нитці навколо котушки. Коли «нитка» ДНК вільно обмотана навколо гістонової «катушки», клітина здатна зчитувати відкрите ДНК-повідомлення і транскрибувати його у мРНК, яка потім у процесі трансляції кодує білок. Проте якщо ДНК щільно обернута навколо гістонів, гени стають «прихованими», і транскрипція може бути частково або повністю заблокована, що зумовлює зменшення або припинення експресії білка.

Дослідники помітили, що при зниженні рівня Rbbr7 вміст іншого білка, відомого як p300, збільшується, що викликає посттрансляційну модифікацію тау-білка, або ацетилювання. Внаслідок цього тау-білок відділяється від клітинних структур – мікротрубочок, з якими він зазвичай зв'язаний. Потім відокремлений тау-білок може вільно накопичуватися у нейронах, із часом утворюючи клубки, наявність яких пов'язана з ХА. Ацетилювання тау-білка, спричинене низьким рівнем Rbbr7, призводить до посилення його фосфорилування, а згодом – до подальшого утворення клубків і втрати нейронів у головному мозку.

У новому дослідженні у трансгенних мишей із патологією тау-білка було виявлено зниження рівня Rbbr7 та збільшення втрати нейронів. Відновлення концентрації Rbbr7 до нормальної робило патологічний процес зворотним, хоча когнітивний дефіцит залишився. **Рамон Веласкес**, провідний автор дослідження, припускає, що причина цього полягає у тому, що в фокусі науковців була лише невелика субділянка гіпокампа, тоді як в інших ділянках мозку, пов'язаних із когнітивною сферою, безконтрольно утворювалися клубки. Вчені планують надалі вивчати загальний ефект надмірної експресії Rbbr7, щоб зрозуміти, чи можливо поліпшити здатність до навчання, пам'ять та інші когнітивні аспекти на тлі ХА.

Світло в кінці тунелю

Виявлені у дослідженні асоціації між рівнями Rbbr7 та утворенням клубків із тау-білка, загибеллю клітин і втратою когнітивних функцій у мозку є переконливими. Результати свідчать, що Rbbr7 може бути перспективною мішенню для відкриття нових ліків та розробки ефективних методів терапії ХА й інших хвороб, пов'язаних із тау-білком.

Проте автори наголошують, що інші молекулярні компоненти, ймовірно, також беруть участь у цих складних процесах. Учені планують провести широке, неупереджене дослідження білкових взаємодій, шляхів транскрипції від ДНК до мРНК та епігенетичних модифікацій, які можуть призводити до розвитку нейродегенеративних захворювань.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Перспективні дані щодо ефективності ридипламу при спінальній м'язовій атрофії

У І частині дослідження FIREFISH, присвяченого вивченню безпеки перорального застосування ридипламу, були отримані обнадійливі результати в немовлят зі спінальною м'язовою атрофією (СМА) 1-го типу, зокрема після одного року лікування підвищувалася інтенсивність експресії білка гена виживання моторних нейронів (SMN). Посилення експресії SMN зумовлювало поліпшення виживання та рухової функції пацієнтів. Подібні результати також спостерігалися у II-III фазах відкритого дослідження ефективності препарату. Отримані перспективні дані та висновки автори представили цьогогоріч у лютому.

На 12-му міс. життя жодне немовля, що вижило, не потребувало постійної вентиляції легень, а 7 із 21 дитини могли сидіти без підтримки, що, відповідно до клінічного досвіду, є неочікуваним для пацієнтів зі СМА 1-го типу. Це повідомив очільник робочої групи дослідження FIREFISH, д. мед. н. **Джованні Баранелло** із Нейром'язового центру Дубовіца, Національного інституту медичних досліджень, Центру біомедичних досліджень лікарні Грейт-Ормонд-стріт, відділення педіатрії та дитячого здоров'я Університетського коледжу Лондона й Дитячого благодійного фонду лікарні Грейт-Ормонд-стріт (Велика Британія). Однак не можна з упевненістю підтвердити наявність клінічної користі ридипламу, оскільки кінцеві точки були проаналізовані постфактум, та їх можна лише якісно порівняти з такими для когорт ретроспективних досліджень.

Відкрите дослідження II-III фаз

У дослідженні взяли участь 21 немовля віком від 1 до 7 міс. зі СМА 1-го типу. Більшість (n=17) протягом одного року отримували терапію ридипламом у високих дозах, які досягали 0,2 мг/кг маси тіла на добу до 12-го міс. Чотирьох немовлят лікували препаратом у низьких дозах: 0,08 мг/кг до 12-го міс. Ридиплам застосовували один раз на день перорально в немовлят, які мали здатність ковтати, і через зонд у решти.

Основними результатами І частини дослідження були дані щодо безпеки, фармакокінетики, фармакодинаміки (зокрема концентрація білка SMN у крові) та вибору дози ридипламу для II частини. Отримані дані включали виживання за відсутності будь-яких несприятливих подій, тобто без трахеостомії або використання постійної вентиляції легень протягом 16 і більше годин на день, а також здатність сидіти без підтримки щонайменше 5 с.

У дослідженні були зафіксовані 24 серйозні побічні явища. Найпоширенішими виявилися інфекції дихальних шляхів; від респіраторних ускладнень померли чотири немовлята. На думку вчених, ці висновки підтверджують наявність нервово-м'язової дихальної недостатності, яка розвивається під час СМА. Токсичних ефектів на сітківку, пов'язаних із ридипламом, які раніше спостерігалися в експериментах на приматах, у поточному дослідженні не було зафіксовано.

Середній рівень білка SMN у когорті пацієнтів, що приймали препарат у високих дозах, через чотири тижні після початку лікування перевищував вихідний у 2,1 раза. До віку 12 міс. ці медіанні значення зросли до 3,0 та 1,9 раза порівняно з вихідними у малюків, які отримували ридиплам у низьких та високих дозах відповідно.

Про ефективність терапії свідчило те, що під час дослідження 90% немовлят вижили без вентиляційної терапії, а семеро у групі високих доз змогли сидіти без підтримки принаймні 5 с. Для II частини дослідження було обрано вищу дозу ридипламу (0,2 мг/кг на добу).

Перший затверджений варіант для пероральної терапії

Ридиплам – третій препарат для лікування СМА, затверджений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA). Як прокоментувала **Мері Шрот**, д. мед. н., головна лікарка організації Cure SMA, яка не брала участь у дослідженні, завдяки ридипламу лікування для пацієнтів зі СМА стало ще доступнішим. Також вона додала, що результати FIREFISH являють собою важливу віху для симптомних немовлят зі СМА 1-го типу.

Два інших затверджених препарати для терапії СМА – нусінерсен та онасемноген абепаровек – сприяли поліпшенню виживаності та рухової функції, проте їх застосовують інтратекально або внутрішньовенно відповідно, тоді як ридиплам – перорально.

Нині бракує результатів досліджень із порівняння різних методів лікування СМА. За словами пані Шрот, Cure SMA активно збирає реальний клінічний досвід використання ридипламу та інших варіантів терапії СМА. Кожен пацієнт та/або його сім'я разом із клініцистом мають обговорити доступні методи лікування СМА та прийняти оптимальне рішення.

Як зазначив д. мед. н., **Равіндра Н. Сінгх** із відділення біомедичних наук Університету штату Айова (Еймс, США) через кілька місяців після затвердження ридипламу FDA минулого літа, розробка препарату є значним досягненням у медицині. Коментуючи позитивні результати дослідження FIREFISH щодо ефективності та безпеки ридипламу, він назвав їх перспективними. «Я відчуваю обережний оптимізм із приводу того, що ридиплам може виявитися життєздатною альтернативою доступним наразі інвазивним підходам. Однак для повного виключення потенційних побічних ефектів при його використанні потрібні додаткові довгострокові дослідження із залученням когорт підібраних за віком і статтю пацієнтів», – додав пан Сінгх.

Сприятливі результати дослідження ридипламу є особливо хорошою новиною для підгрупи хворих на СМА, які мають проблеми з переносимістю та/або імунною відповіддю на тлі лікування нусінерсеном та генної терапії. До того ж можливість доставляти та зберігати препарат за звичайної температури (навколишнього середовища), а також його досить невисока вартість є додатковими перевагами.

За матеріалами www.medscape.com

ПОКРАЩЕННЯ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ
У ГОЛОВНОМУ
МОЗКУ¹

ПОКРАЩЕННЯ
КОНЦЕНТРАЦІЇ
УВАГИ, ПАМ'ЯТІ
ТА МИСЛЕННЯ¹

ГІНГКО БІЛОБА



БАРВІНОК МАЛОГО



ОМЕЛА БІЛА



СТАБІЛІЗАЦІЯ
ТИСКУ ТА
ЗМЕНШЕННЯ
ГОЛОВНОГО БОЛЮ^{1,2}



ВІНОКСИН® ФОРТЕ

ПОТРІЙНА СИЛА ДІЇ В ПОКРАЩЕННІ КРОВООБІГУ МОЗКУ

Віноксин® Форте (Vinoksin® Forte)
за ТУ У 10.8-30117001-006:2019

1 капсула містить сухі екстракти: барвінку малого – 10 мг, омели білої – 32 мг, гінкго білоба 80 мг.

Склад: активні речовини: сухий екстракт трави барвінку малого (Vinca minor) 4:1, сухий екстракт стебелів з квітами омели білої (Viscum Album L.) 4:1, сухий екстракт листя гінкго білоба (Ginkgo Biloba) 24/6/5 (містить 24 % гінкофлавоноїдів, 6 % терпенолактонів); допоміжні речовини: наповнювачі: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, кальцію карбонат; антизлежувачі: кремнію діоксид колоїдний безводний, кремнію діоксид колоїдний водний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид, заліза оксид жовтий, патентований синій V, хіноліновий жовтий. **Рекомендації до споживання:** комплексна дія Віноксин® Форте на систему кровообігу обумовлена сукупним ефектом комбінації натуральних екстрактів барвінку,

омели та гінкго білоба. Біологічно активні речовини рослин, що входять до складу Віноксину® Форте, сприяють: підтримці нормального серцевого, мозкового та периферичного кровообігу; стабілізації АТ; оптимальної в'язкості крові, для покращення забезпечення киснем та метаболізму у тканинах головного мозку, серця, кінцівок та внутрішніх органів. Флавоноїди гінкго білоба у складі дієтичної добавки гальмують процеси старіння клітин, сприяють підсиленню функції пам'яті та концентрації, запобігають запамороченню. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запивати достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 1 капсулі 2 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** визначає лікар індивідуально. **Застереження до споживання:** дієтична добавка Віноксин® Форте призначена лише для дорослих.

Особи, що приймають будь-які ліки, повинні вживати Віноксин® Форте за умови медичного нагляду. Вживання дієтичної добавки протипоказано при індивідуальній чутливості до її компонентів, у дитячому віці до 18 років, під час вагітності та лактації, при гострій стадії геморагічного інсульту; тяжкої ішемічної хвороби серця; тяжких формах аритмій. З обережністю вживати при схильності до кровотечі, складові продукту зменшують в'язкість крові. Особи з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні радитися з лікарями. Дієтична добавка Віноксин® Форте не призначена для лікування, не повинна застосовуватися як заміна повноцінному раціону харчування. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом.

¹. Фітотерапія в кардіології: навч. посібник / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2017. — 470 с. ². Результаты многоцентрового исследования побочных эффектов комбинированного препарата Цефавора®. Новости медицины и фармации. 2011г. N 388 — С. 21-24.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

 **acino**
Switzerland



Roche

Нейроімунологія

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я.

Підготовлено при інформаційній та фінансовій підтримці ТОВ «Рош Україна»

Повідомити про побічні явища під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість лікарського засобу ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com

Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com