ЧАСОПИС

№ 1 | 153 | 2023
ТОМ 2 СПЕЦВИПУСК

Можливості комплексної патогенетичної корекції основних клінічних синдромів при невротичних розладах
с. 33–37

Поєднання тривоги та депресії: чому іноді лікування не допомагає?
с. 51–54

Реабілітаційні заходи у пацієнтів після перенесеного інсульту. Рекомендації сімейному лікарю і пацієнту
с. 55–57

МОРІОН

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL • ISSN 1562-1146 • WWW.UMJ.COM.UA

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

НЕВРОЛОГІЯ • ПСИХІАТРІЯ

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що мають відношення до викладеного нижче, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Сімферопольська, 13, кабінет 211, моб.+ 380936312296, ел. пошта dmytro.savchenko@insuvia.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Maryna.Babenko@olainfarm.com
Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського 119х, офіс 34.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ® (ADAPTOL)**

Діюча речовина: мебікар; 1 таблетка містить мебікару 500 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Анксіолітики. **Код АТХ N05BX. Показання.** Неврози та неврозоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційною лабільністю, відчуттям тривожності та страху. Для поліпшення переносимості нейролептиків або транквілізаторів з метою усунення спричинених ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів. Кардіалгії різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії никотинової залежності як засіб, що зменшує потяг до куріння. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мебікару або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: рідко – запаморочення. З боку серцево-судинної системи: рідко – зниження артеріального тиску. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – диспептичні розлади (в тому числі нудота, блювання, діарея). У такому випадку слід знизити дозу лікарського засобу. З боку дихальної системи: рідко – бронхоспазм. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – після прийому високих доз можливі алергічні реакції (в тому числі шкірні висипи, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк). У разі алергічної реакції прийом препарату припинити. Загальні порушення: рідко – зниження температури тіла, слабкість. При зниженні артеріального тиску та/або температури тіла (температура тіла може знизитися на 1–1,5 °С) прийом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Діюча речовина лікарського засобу Адаптол® – мебікар – за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму – його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входять до складу біциклічної структури. Адаптол® має помірну транквілізуючу (анксіолітичну) активність, усуває або послаблює відчуття неспокою, тривожність, страх, внутрішнє емоційне напруження та роздратування. Заспокійливий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів. Крім заспокійливої, Адаптол® проявляє ноотропну дію. Препарат покращує когнітивні функції, підвищує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів – марення, патологічну емоційну активність. Адаптол® має антиоксидантну активність, тому діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Адаптол® діє на активність структур, які входять до лімбіко-ретикулярного комплексу, зокрема на емоційногенні зони гіпоталамуса, а також впливає на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК-ергічну, холінергічну, серотонінергічну та адренергічну – сприяє їх збалансованості та інтеграції, але не чинить периферичної адреноблокуючої дії. У нейромедіаторному профілі дії Адаптолу® присутній дофамінопозитивний компонент. Препарат проявляє антагоністичну активність відносно збудження адренергічної і глутаматергічної систем та підсилює функціонування гальмівних серотонін- і ГАМК-ергічних механізмів мозку. Препарат має нормастенічні властивості. Адаптол® полегшує нікотинову абстиненцію. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АТ «Олайнфарм» / JSC «Olainfarm». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Вулиця Рупніцу 5, Олайне, LV-2114, Латвія / 5 Rupnicu street, Olaine, LV-2114, Latvia. **Реєстраційне посвідчення** № UA/2785/01/01.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ® (ADAPTOL)**

Діюча речовина: мебікар; 1 капсула містить мебікару 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Анксіолітики. **Код АТХ N05BX. Показання.** Неврози та неврозоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційною лабільністю, відчуттям тривоги та страху. Для поліпшення переносимості нейролептиків або транквілізаторів з метою усунення спричинених ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів. Кардіалгії різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії никотинової залежності як засіб, що зменшує потяг до куріння. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мебікару або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Препарат не призначений для застосування дітям. **Побічні реакції.** Адаптол®, як і інші лікарські засоби, може спричиняти побічні реакції, хоча вони проявляються не в усіх пацієнтів. Частота побічних реакцій за класифікацією MedDRA (Медичний словник термінології регуляторної діяльності): дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до <1/10); нечасто (≥ 1/1000 до <1/100); рідко (≥ 1/10 000 до <1/1000) дуже рідко (<1/10 000); частота проявів невідома (неможливо визначити за доступними даними). З боку нервової системи: рідко – запаморочення. З боку серцево-судинної системи: рідко – зниження артеріального тиску. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – диспептичні розлади (в тому числі нудота, блювання, діарея). У такому випадку слід знизити дозу лікарського засобу. З боку дихальної системи: рідко – бронхоспазм. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – після прийому високих доз можливі алергічні реакції (в тому числі шкірні висипи, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк). У разі алергічної реакції прийом препарату припинити. Загальні порушення: рідко – зниження температури тіла, слабкість. При зниженні артеріального тиску та/або температури тіла (температура тіла може знизитися на 1–1,5°С) прийом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Діюча речовина препарату Адаптол® – мебікар – за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму: його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входять до складу біциклічної структури. Адаптол® має помірну транквілізуючу (анксіолітичну) активність, усуває або послаблює відчуття неспокою, тривожність, страх, внутрішнє емоційне напруження та роздратування. Заспокійливий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів. Препарат не знижує розумову та рухову активність, тому Адаптол® можна застосовувати впродовж робочого дня або під час навчання. Препарат не створює піднесеного настрою, відчуття ейфорії. На цій підставі Адаптол® відносять до денних транквілізаторів. Снодійного ефекту не виявляє, але посилює дію снодійних засобів та поліпшує сон при його порушенні. Крім заспокійливої, Адаптол® чинить ноотропну дію. Препарат покращує когнітивні функції, підвищує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів – марення, патологічну емоційну активність. Адаптол® має антиоксидантну активність, тому діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Адаптол® діє на активність структур, які входять до лімбіко-ретикулярного комплексу, зокрема на емоційногенні зони гіпоталамуса, а також впливає на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК-ергічну, холінергічну, серотонінергічну та адренергічну – сприяє їх збалансованості та інтеграції, але не чинить периферичної адреноблокуючої дії. У нейромедіаторному профілі дії Адаптолу® присутній дофамінопозитивний компонент. Препарат проявляє антагоністичну активність відносно збудження адренергічної і глутаматергічної систем та підсилює функціонування гальмівних серотонін- і ГАМК-ергічних механізмів мозку. Препарат має нормастенічні властивості. Адаптол® полегшує нікотинову абстиненцію. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АТ «Олайнфарм» / JSC «Olainfarm». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Вулиця Рупніцу 5, Олайне, LV-2114, Латвія / 5 Rupnicu street, Olaine, LV-2114, Latvia. **Реєстраційне посвідчення** № UA/2785/02/01.

**Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ®.
***Джерело: Proxima data, Rx test Q1-3 2022
****Неврологія, кардіологія, сімейних лікарів

1. Інструкція для медичного застосування препарату Адаптол®

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виняткова для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. Adaptolo/022023UA

OlainFarm

Дорогі читачі!

Редакційна колегія журналу **«Український медичний часопис»** запрошує науковців та лікарів до співпраці. Ви хочете поділитися результатами Ваших досліджень? Ви відчуваєте, що Ваша стаття може допомогти іншим та дати відповідь колегам на складні питання з клінічної практики? Тоді Ви можете стати нашим автором. Перевірте, чи Ваш рукопис відповідає вимогам, та надсилайте нам.

> *Усі рукописи, що надійшли до редакції, підлягають обов'язковому рецензуванню та затвердженню Вченою радою НУОЗ України імені П.Л. Шупика.*

Більш детально про вимоги до подання рукописів за посиланням —

Вимоги до подання рукопису

- Рукописи приймаються до розгляду з урахуванням того, що їх вміст не був опублікований раніше, не розглядається для публікації в іншому виданні і публікація схвалена всіма співавторами.
- З наданням рукопису до друку та подальшим прийняттям редактором автор передає всі авторські права на публікацію видавництву.

Надіслати рукопис у редакцію

Надіслати рукопис і отримати відповіді на всі запитання, пов'язані з публікацією (можливість публікації, терміни, результати рецензування, оплата тощо):

Хоморецька Івета Борисівна
(завідуюча редакцією)

Тел.: (044) 585-97-10 (вн. — 316)
(050) 929-32-39
E-mail: iveta.scherbak@morion.ua

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний загальномедичний журнал
Ukrainian Medical Journal
Scientific and practical journal
1562-1146 (Print)
1680-3051 (Online)
Засновник і видавець
ТОВ «МОРІОН»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5490 від 22.08.2017 р.
Співзасновник
Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
Виходить 6 разів на рік
Заснований у жовтні 1997 р.
№ 1 (153) Т. 2 2023
Затверджено
Вченою радою Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Протокол № 3 від 15.03.2023 р.

Редакційна колегія:
Зозуля Іван Савович
(головний редактор) (Україна)
Березін Олександр Євгенійович (Україна)
Валіпур Аршанг (Австрія)
Гіббс Тревор (Великобританія)
Губергріц Наталя Борисівна (Україна)
Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)
Фльор-Генрі П'єр (Канада)
Редакційна рада:
Волосовець Антон Олександрович (Україна)
Коваленко Володимир Миколайович (Україна)
Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)
Корнацький Василь Михайлович (Україна)
Морозова Ольга Григорівна (Україна)
Негрич Тетяна Іванівна (Україна)
Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)
Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)
Слонецький Борис Іванович (Україна)
Соколова Лариса Іванівна (Україна)
Завідуюча редакцією
Хоморецька Івета Борисівна
Editorial board:
Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)
Berezin Alexander E. (Ukraine)
Valipour Arschang (Austria)
Gibbs Trevor (Great Britain)
Gubergrits Natalya B. (Ukraine)
Ivanov Dmitry D. (Ukraine)
Flor-Henry Pierre (Canada)
Editorial council:
Volosovets Anton O. (Ukraine)
Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)
Kozyolkin Olexander A. (Ukraine)
Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)
Morozova Olga G. (Ukraine)
Nehrych Tetyana I. (Ukraine)
Nicolaïdes Andrew N. (Cyprus)
Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)
Slonetsky Boris I. (Ukraine)
Sokolova Larisa I. (Ukraine)
Executive editor
Khomoretskaya Iveta B.

Київ • МОРІОН • 2023

ІНТЕРВ'Ю З ЕКСПЕРТОМ

Мозковий інсульт: сучасні виклики 4

Медико-психологічна реабілітація військовослужбовців в умовах російсько-української війни: етнопсихологічний дискурс, національні перспективи громадського здоров'я 6

Актуальні питання епілептології: перспективні напрямки розвитку 10

МЕНЕДЖМЕНТ БОЛЮ

Деякі питання діагностики та надання невідкладної допомоги в нейростоматології
І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, Т.М. Волосовець, Я.В. Тростянський 13

ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я

На крок попереду хвороби: як покращити результати терапії при біполярному розладі?
Д.С. Полякова 19

Стрес, цереброваскулярна патологія та судинна деменція: від різноманіття шляхів патогенезу — до мультимодальної фармакотерапії
С.Г. Бурчинський, В.О. Холін 23

Прегабалін у початковому та підтримувальному лікуванні генералізованого тривожного розладу 29

Можливості комплексної патогенетичної корекції основних клінічних синдромів при невротичних розладах
С.Г. Бурчинський 33

Стрес та тривога: від нейрохімії до клініки. Що це дає лікарю-практику?
О.С. Чабан 39

Понад рік війни та втрат: відродження з попелу горя для творення нового життя
О.О. Хаустова, І.В. Лещук 43

Поєднання тривоги та депресії: чому іноді лікування не допомагає?
О.А. Сартакова 51

ІНСУЛЬТ

Реабілітаційні заходи у пацієнтів після перенесеного інсульту. Рекомендації сімейному лікарю і пацієнту
І.С. Зозуля, А.О. Волосовець 55

Сучасні методи покращення тромболітичної терапії у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом
М.Д. Тончев 59

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Клінічний випадок оперативного та інтенсивного лікування відкритої черепно-мозкової травми згідно з протоколом «Management of severe traumatic brain injury»
О.Г. Крамарева, А.О. Волосовець, О.Ю. Мазніченко, В.В. Шаригіна 67

Екстрапонтинний мієлініоліз: особливості одного клінічного спостереження
М.М. Прокопів, М.В. Бондар, М.Я. Орел, М.А. Сєркова, Т.І. Гайнутдінова 70

Клінічний випадок лікування пацієнта з хронічним вертеброгенним больовим синдромом, що виник на тлі перелому хребців
А.О. Волосовець, І.С. Зозуля, О.Б. Мар'янчик, С.М. Калинич 73

Клінічний випадок розладу зі спектра нейрооптикомієліту: анти-MOG-асоційований мієліт
С.О. Макаров, О.І. Кальбус, В.І. Пашковський, Т.О. Макарова 77

CONTENT

INTERVIEW WITH AN EXPERT

Cerebral stroke: modern challenges
M.M. Prokopiv 4

Medical and psychological rehabilitation of military personnel in the conditions of the Russian-Ukrainian war: ethnopsychological discourse, national perspectives of public health
M.M. Matyash 6

Actual issues of epileptology: prospective directions of development
V.I. Kharitonov 10

PAIN MANAGEMENT

Some problems of diagnosis and emergency care in neurostomatology
I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, T.M. Volosovets, Y.V. Trostyanskyi 13

MENTAL HEALTH

One step ahead of the disease: how to improve the results of therapy in bipolar disorder?
D.S. Polyakova 19

Stress, cerebrovascular pathology and vascular dementia: from the diversity of pathogenesis — to multimodal pharmacotherapy
S.G. Burchinsky, V.O. Kholin 23

Pregabalin in the initial and maintenance treatment of generalized anxiety disorder 29

Possibilities of complex pathogenetic correction of the main clinical syndromes in neurotic disorders
S.G. Burchinsky 33

Stress and anxiety: from neurochemistry to the clinic. What does this give the practitioner?
O.S. Chaban 39

Over a year of war and loss: rising from the ashes of grief to build a new life
O.O. Khaustova, I.V. Leshchuk 43

Anxiety and depression: why sometimes treatment doesn't help?
O.A. Sartakova 51

STROKE

Rehabilitation measures for patients after stroke. Recommendations to the family doctor and the patient
I.S. Zozulya, A.O. Volosovets 55

Current methods of improving thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke
M.D. Tonchev 59

CASE REPORT IN CLINICAL PRACTICE

Clinical case of surgical and intensive treatment of traumatic brain injury according to the protocol «Management of severe traumatic brain injury»
O.G. Kramareva, A.O. Volosovets, O.Yu. Maznichenko, V.V. Sharigina 67

Extrapontine myelinolysis: features of one clinical observation
M.M. Prokopiv, M.V. Bondar, M.Ya. Orel, M.A. Serkova, T.I. Gaynutdinova 70

Clinical case of treatment of chronic vertebrogenic pain syndrome caused by vertebral fracture
A.O. Volosovets, I.S. Zozulya, O.B. Maryanchyk, S.M. Kalynich 73

Case report of neuromyelitis optica spectrum disorder: anti-MOG associated myelitis
S.O. Makarov, O.I. Kalbus, V.I. Pashkovskyi, T.O. Makarova 77

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 24877-14817 ПР
від 07.05.2021 р.

Атестовано
Атестаційною колегією
Міністерства освіти і науки України

Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 р. № 409 журнал включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б»)

Адреса редакції та видавця:
02140, Київ-140,
просп. М. Бажана, 10А
Тел./факс: (044) 585-97-10
(багатоканальний)

Поштова адреса:
01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»

E-mail: PUBLIC@MORION.UA

Internet: www.umj.com.ua

Підписано до друку 08.05.2023 р.
Формат 60×84 1/8.
Папір крейд. матовий.
Ум. друк. арк. 9,3.
Обл.-вид. арк. 11,27.
Загальний наклад 2000 прим.
Зам. № Б-00012594 від 28.04.2023 р.

Видруковано у ТОВ «Бізнес-Логіка»:
пров. Радищева, 4, м. Київ, 03124.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3693 від 02.02.2010 р.

Передплатити
«УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС»
можна в будь-якому поштовому відділенні.

Передплатний індекс — 48348.

Цілковите або часткове розмножування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Знаком ☐ помічено матеріали, що публікуються на правах реклами.

© ТОВ «МОРІОН», 2023

Онлайн версія журналу

Інтерв'ю з експертом

Мозковий інсульт: сучасні виклики

М.М. Прокопів

«Результати досліджень показали, що у людей, які живуть у зонах бойових дій, відзначають вищий ризик серцево-судинних захворювань та інсульту навіть через роки після їх закінчення. Зараз також багато говорять про посттравматичний стресовий розлад та порушення адаптації в осіб, що зазнали травматичного досвіду війни. На превеликий жаль, на нас очікує така сама ситуація».

ст. 4–5

Інтерв'ю з експертом

Медико-психологічна реабілітація військовослужбовців в умовах російсько-української війни: етнопсихологічний дискурс, національні перспективи громадського здоров'я

М.М. Матяш

«…ми підходимо до проблеми реабілітації в Україні, виходячи з етнокультурних передумов, що, безумовно, розкриває перспективи досліджень «українського синдрому».

ст. 6–9

Менеджмент болю

Деякі питання діагностики та надання невідкладної допомоги в нейростоматології

І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, Т.М. Волосовець, Я.В. Тростянський

Для надання адекватної медичної допомоги при больовому синдромі в ділянці рота, обличчя, необхідно провести ретельну диференційну діагностику. У лекції наведені етіопатогенетичні механізми деяких больових синдромів в ділянці обличчя та тактика їх лікування.

ст. 13–17

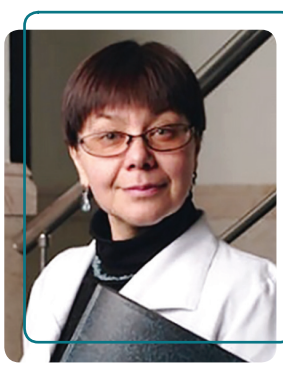
Психічне здоров'я

Стрес та тривога: від нейрохімії до клініки. Що це дає лікарю-практику

О.С. Чабан

«Тривогу, яка виникає внаслідок стресу, часто асоціюють з багатоголовим драконом, що день і ніч атакує центри вищої нервової діяльності, викликаючи нервозність, страх, втрату емоційного контролю, а при тривалому впливі стресових факторів призводить до нервового виснаження та розвитку хронічної втоми — «астенічної тривоги». Нападам цього злого монстра в умовах більше року війни за приблизними оцінками піддаються майже 84% українців».

ст. 39–42



Психічне здоров'я

Понад рік війни та втрат: відродження з попелу горя для творення нового життя

О.О. Хаустова, І.В. Лещук

«Те, що зруйноване (як матеріальне, так і психічне), може бути відновлене та покращене, однак війну супроводжують незворотні зміни — смерть людей, що ніколи більше не повернуться. Це не можна змінити, але з цим доводиться примиритися, щоб жити далі».

ст. 43–49

УДК 616.831-005 DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.240357

Мозковий інсульт: сучасні виклики

Мозковий інсульт — друга за значимістю причина смерті людства. Показники поширеності цього захворювання зростають, погіршуються показники інвалідності та смертності. В економічно менш розвинених країнах вони на порядок вищі, що перш за все пов'язують із недостатнім медичним обслуговуванням та зростанням впливу факторів ризику. Доступ до первинної медичної допомоги з виявленням пацієнтів з груп ризику, надання їм первинної профілактичної допомоги, доступ до необхідних ліків, обстеження, лікувальних закладів, динамічне спостереження з програмами реабілітації та вторинної профілактики є необхідними етапами надання допомоги хворим. Про тенденції щодо захворюваності на інсульт, методи лікування пацієнтів і сучасні виклики, що постають перед системою охорони здоров'я, розповідає **Марія Прокопів**, доктор медичних наук, професор, виконувач обов'язків завідувача кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ), заслужений лікар України.

Маріє Мирославівно, інсульт — проблема охорони здоров'я в усьому світі, пов'язана з високими людськими та соціально-економічними втратами. Сучасний аналіз тенденцій показує, що захворюваність на інсульт та смертність зростає. Чи такою є ситуація в Україні, Києві?

В Україні в останні десятиріччя захворюваність на мозковий інсульт суттєво не змінилася. Однак хочу більш детально зупинитися на ситуації в Києві. Так, за останні 8–10 років рівень захворюваності дорослого населення міста на всі форми церебрального інсульту знижується: у 2022 р. порівняно з 2020 р. він знизився на 2,3 і становив 81,9 на 100 тис. населення. Якщо перевести цей показник у кількість нових випадків інсульту, то у 2022 р. їх відмічено 1962, у 2020 р. — 2246, тоді як у 2012 р. — 4514. Здавалося б, що ця тенденція має нас радувати, однак не все так добре. У нас загальна кількість хворих, що лікуються у стаціонарах міста з приводу інсульту, утримується стабільно великою і становить 7–8 тис. щороку (дані стосуються закладів підпорядкування Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації). Тобто що виходить? Кількість зареєстрованих випадків інсульту утримується стабільною за рахунок виникнення повторних випадків хвороби. Якщо запитати будь-якого невролога, як змінилася ситуація щодо хворих на інсульт у місті, отримаємо відповідь, що до лікарень потрапляють хворі похилого віку із «занедбаною» соматичною патологією, частіше з повторним інсультом, також є хворі молодого віку без соматичних захворювань.

Чому за останні роки в країнах Європи смертність населення від інсульту значно знизилася?

Це є результатом застосування ефективніших методів лікування та зменшенням частки інсультів із тяжким перебігом.

Як ви вважаєте, чи впливає воєнний стан на перебіг інсульту?

Систематичні літературні огляди щодо впливу воєнного стану показують, що такі події пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, цукрового діабету, підвищенням артеріального тиску та холестерину, а також збільшенням споживання алкоголю та тютюну. Це стосується також груп вимушено переміщених осіб, де виявляли вищі показники захворюваності на артеріальну гіпертензію (АГ), гіперліпідемію та ожиріння. Порівняння загального ризику інсульту серед осіб, що проживали в мирний час та в період війни, був вищим в останніх. Збільшення факторів ризику підвищують ймовірність розвитку інсульту на 90%. Особливий акцент робиться на розвитку АГ та гіперліпідемії в осіб молодшого віку. Є навіть такий термін, як «артеріальна гіпертензія воєнного часу» — варіант стрес-індукованої АГ, де ключовим етіологічним чинником є стрес, який запускає низку патогенетичних механізмів розвитку і прогресування захворювань. Постійний психологічний стрес протягом останнього року чи довше незалежно пов'язаний саме з ішемічним інсультом.

Результати досліджень показали, що у людей, які живуть у зонах бойових дій, відзначають вищий ризик серцево-судинних захворювань та інсульту навіть через роки після їх закінчення. Зараз також багато говорять про посттравматичний стресовий розлад та порушення адаптації в осіб, що зазнали травматичного досвіду війни. На превеликий жаль, на нас очікує така сама ситуація. Тому необхідно вже сьогодні проводити інтенсивні профілактичні заходи у групі ризику, яка піддається хронічному стресу та негативним соціально-економічним умовам життя.

Як приклад, хочу навести 10-річне дослідження вчених з Боснії і Герцеговини, яке включало 6255 пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу. Досліджуваний період охоплював довоєнний, воєнний та післявоєнний періоди. Виявлено, що загальна смертність від інсульту значно зросла під час війни, дещо знизилася після її закінчення, але не досягла довоєнного рівня. Під час війни зафіксована більша кількість пацієнтів з внутрішньомозковими крововиливами, після війни — з атеротромботичним інфарктом головного мозку. Також під час війни виявляли незначне збільшення частки хворих у віковій групі 51–60 років; різниці між статтю не відмічено. Отримані результати вказують на значний вплив воєнних дій на захворюваність і смертність від цереброваскулярних порушень загалом та інсульту зокрема.

Чи залежить ефективність терапії інсульту від застосовуваних методів лікування?

Ефективність лікування будь-якої клінічної форми інсульту залежить у першу чергу від часу початку лікування. Існує дуже хороший вислів, який все пояснює: «Час — це мозок».

На сьогодні доказовими методами лікування, зокрема ішемічного інсульту (інфаркту мозку), є лікування у спе-

ціалізованих центрах (відділеннях), тромболітична терапія (ТЛТ), тромбоекстракція (механічна), застосування ацетилсаліцилової кислоти, декомпресія, попередження і усунення ускладнень, реабілітація.

Світовий досвід з організації допомоги і лікування пацієнтів із мозковим інсультом показує, що кращі результати лікування досягаються за рахунок швидкої (ранньої) госпіталізації і лікування в інсультних центрах (інсультних блоках). На превеликий жаль, у столиці нашої держави не створено жодного інсультного центру. Лікарні міста, які уклали договори з Національною службою здоров'я України, працюють практично як інсультні блоки. За організацією надання допомоги найбільш наближеними до інсультних центрів у місті є КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1» та КНП «Олександрівська клінічна лікарня». Хоча на сьогодні багато лікарень докладають великих зусиль щодо забезпечення всього арсеналу допомоги.

У даний час єдиним перевіреним і схваленим методом лікування гострого ішемічного інсульту є швидка реперфузія за допомогою внутрішньовенного тромболізису та ендоваскулярної тромбектомії. Однак навіть у спеціалізованих інсультних центрах таку допомогу отримують менше 5% пацієнтів з інсультом. Основною проблемою лікування гострого інсульту є неприпустимо велика затримка між початком захворювання та відновленням кровотоку в тканинах головного мозку. Проведене нами ще в період 2016–2017 рр. прагматичне дослідження свідчить, що 46% пацієнтів потрапляють до лікарень через 6 і більше годин, де 74% пізньої госпіталізації пов'язані з недооцінкою свого стану пацієнтом, 10% — безпорадним станом хворого, 6% — відмовою від госпіталізації і 4% — неправильною оцінкою стану хворого медичними працівниками. Думаю, що на сьогодні ситуація дещо покращилася. Свідченням цього є проведені в місті минулого року 344 процедури ТЛТ (порівняно з 63 у 2020 р. і 142 за весь період 2007–2019 рр.), а також 84 тромбоекстракції. Разом з цим слід відмітити, що ефективність ТЛТ дещо знизилася і становила 87,2%. Летальність у місті серед хворих з інсультом утримується на досить високих показниках і становить 16,28 у разі ішемічного інсульту і 44,13 — внутрішньомозкового крововиливу (2022 р.).

Отже, скорочуючи затримку між початком захворювання та прийняттям рішення про лікування, можна врятувати життя хворого, знизити летальність та наслідки.

Якою, на вашу думку, має бути реорганізація надання допомоги?

Завданням реформування системи надання допомоги є формування якісно нової системи неврологічної допомоги, де пріоритетними є розвиток первинної медичної допомоги, розвиток системи громадського здоров'я та впровадження державою безоплатного пакета медичної допомоги. Основною задачею системи охорони здоров'я є профілактична робота серед населення, де акцент повинен робитися на проведенні первинної, вторинної і третинної профілактики. Для цього треба виділити цільові групи (кластери) профілактичного впливу, виділити заклади і виконавців.

Таким чином, первинна профілактика має стосуватися дорослого населення (40 і більше років) і спрямовуватися на профілактику цереброваскулярних захворювань. Тут мають бути задіяні система громадського здоров'я та сімейні лікарі. Перша здійснюватиме епідеміологічний нагляд, моніторинг та аналіз захворюваності, вивчення її впливу на інвалідність, смертність, фактори ризику, розробку і впровадження профілактичних програм з оздоровлення навколишнього середовища, умов праці, життя, формування здорового і відповідального ставлення до особистого здоров'я. Сімейні ж лікарі повинні проводити диспансеризацію: виявляти фактори ризику і розробляти заходи з їх усунення чи зменшення.

Вторинна профілактика має охоплювати осіб з цереброваскулярними захворюваннями і гіпертонічною хворобою і спрямовуватися на профілактику інсульту. Для хворого має бути розроблений індивідуальний план щодо оптимізації способу життя, медикаментозної та фізичної терапії. Пацієнт повинен знати загрозливі симптоми та мати телефон для екстреного звернення.

Третинна профілактика стосується осіб, які перенесли мозковий інсульт. Основним завданням є попередження повторних інсультів та інвалідизації, а також супровід інвалідів (паліативна допомога). Разом з тим, говорячи про профілактику саме інсульту, часто йде мова лише про первинну і вторинну профілактику. Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02.11.2022 р. № 1967 затверджено Стандарти медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту». Цей документ створений на основі однойменної клінічної настанови і спрямований для зниження ризику повторних судинних подій. Принагідно хочу нагадати, що в Україні маємо вже також затверджений Стандарт медичної допомоги «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому крововиливі», а також сподіваємося на активну діяльність Робочої групи і найшвидшу підготовку аналогічного документа щодо ішемічного інсульту.

На завершення нашої бесіди хочу сказати, що маю велику надію на те, що ми будемо жити в мирній, квітучій Україні з високим рівнем забезпечення медичною допомогою, в тому числі пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями.

УДК 616.89+159.9:355.01 DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.239628

Медико-психологічна реабілітація військовослужбовців в умовах російсько-української війни: етнопсихологічний дискурс, національні перспективи громадського здоров'я

Посттравматичний стресовий розлад — стан, який може виникнути у людей, які досвідчують або були свідками травматичних подій, таких як насильство, аварії, природні катастрофи, війна. Цей стан являє собою довготермінову реакцію на стрес, як правило, проявляється в період 4–6 міс і може виникнути як у безпосередніх жертв, учасників, так і свідків травмуючих подій. Сьогодні, в умовах війни, особливо важливо уберегти себе від цього розладу, своєчасно виявити симптоми і надати кваліфіковану допомогу тим, хто її потребує. Про особистий досвід роботи з пацієнтами з посттравматичним стресовим розладом, проблеми, з якими сьогодні стикаються лікарі в наданні допомоги військовим, які повертаються із зони бойових дій, стан реабілітаційної допомоги в Україні та зарубіжний досвід лікування та реабілітації поранених і постраждалих розповідає експерт — **Михайло Миколайович Матяш**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної і медичної психології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ.

Михайле Миколайовичу, сьогодні часто звучить термін «ПТСР». Розкажіть, будь ласка, про основні симптоми цього розладу.

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) супроводжується різними симптомами, це:

- повторне переживання травматичних подій (відчуття, ніби травматичні події відбуваються знову, гнітючі спогади чи сновидіння, бурхлива реакція на нагадування про травматичні події);
- намагання уникнути гнітючих спогадів, думок, почуттів, що стосуються травматичних подій, уникання місць та людей, які викликають спогади про травму. Зіткнення з чимось, що нагадує про травму, викликає гострий стрес, психоемоційне напруження. У ситуації, що нагадує травматичну подію, виникає фізіологічна реакція: підвищене потовиділення, оніміння кінцівок, запаморочення, спазм у горлі, слабкість;
- втрата інтересу до раніше значущих видів діяльності (байдужість до всього, чим людина захоплювалася);
- відчуження, відгородженість від оточуючих (відчуття самотності серед друзів чи в колі родини), збудливість та реактивність (надмірна підозрілість та пильність, дратівливість, вибухи гніву та ризикована поведінка);
- розлади сну та складнощі при засинанні (страх заснути, нічні кошмари та видіння, у снах постійно відбивається травматична ситуація);
- гнітючий настрій, постійне невдоволення оточенням та собою, апатія, в'ялість реагування на зовнішні подразники;
- надмірна реакція переляку (навіть стук чи незначний шум спонукають хворого кудись втікати, кричати, викликають спогади про травмуючу подію і відчуття безпорадності та незахищеності);
- деперсоналізація (відчуття відстороненості від власного тіла чи психічних процесів).

На практиці першочергову увагу приділяють наявності трьох основних груп симптомів: симптом повторного переживання, симптом уникнення, симптом фізіологічної гіперактивації (збудливість).

Як лікувати таких пацієнтів?

Лікування ПТСР передбачає психотерапію, медикаментозне лікування та поєднання цих двох методів.

Психотерапія зазвичай дає хороші результати, сприяє подоланню ПТСР у більшості хворих. Деякі пацієнти остерігаються, що психотерапевт почне копирсатися в минулому житті. Насправді фахівець зосереджується лише на травматичному досвіді.

Психотерапією має займатися лише людина з відповідною підготовкою та акредитацією. Сеанси проходять 1–2 рази на тиждень з одним психотерапевтом. Лікування триває 2–3 міс.

Використовують два основних підходи.

1. Когнітивно-поведінкова терапія — це розмовна терапія, що допомагає змінити спосіб мислення, допомагає краще почуватися, змінює поведінку.

2. Метод десенсибілізації і переробки за допомогою рухів очей — така терапія допомагає мозку обробити травматичні спогади.

У тяжких випадках лікар призначає препарати, які зменшують вираженість тривоги, депресії, усувають нічні кошмари. Прийом медикаментів, як правило, поєднується з психотерапією.

На початку лікування багатьох пацієнтів навчають розслаблятися та контролювати відчуття тривоги за допомогою дихальних вправ. Цю методику ефективно використовують ізраїльські фахівці для профілактики та усунення ПТСР. Основні техніки наступні:

- нервово-м'язова релаксація за Е. Джекобсоном;
- регуляція дихання за методом Г. Бенсона;

- «дихання животом» за системою «цигун»;
- аутогенне тренування за методом В. Шульца.

У цьому контексті заслуговує на увагу стаття С.О. Ніколаєнко «Особливості психологічної допомоги учасникам військових дій при посттравматичному стресовому розладі» [1].

Тож ж як уберегти себе від цього розладу?

Ось кілька порад, які можуть допомогти уберегти себе від ПТСР:

- оберігайте своє тіло та розум. Доглядайте за фізичним та емоційним здоров'ям, займайтеся спортом, розслабляйтеся, щоб знизити рівень стресу;
- навчіться розпізнавати свої емоції, такі як тривога та страх, та регулювати їх за допомогою дихальних вправ, медитації, йоги та інших практик;
- створіть позитивну підтримку. Знайдіть людей, які можуть допомогти у складних ситуаціях та надати емоційну підтримку;
- обмежте свій контакт з потенційно травматичними подіями. Якщо знаєте, що деякі речі або події можуть спричинити стрес, — намагайтеся обмежувати контакт з ними;
- навчіться просуватися вперед. Розвивайте навички здатності пристосуватися до труднощів та перешкод у житті;
- якщо відчуваєте симптоми ПТСР — важливо звернутися до фахівців.

Розкажіть, будь ласка, з якими проблемами ви стикаєтесь у військових, що повертаються з зони бойових дій?

Ситуація моєї професійної діяльності є доволі цікавою, оскільки я часто виступаю в різних професійних позиціях: як психіатр, невролог, психотерапевт та медичний психолог.

Хочу звернути увагу на дослідження Ю.Л. Кучина та В.Р. Горошка «Больовий синдром у пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами» [2]. Ще до початку повномасштабного російського вторгнення колеги зазначали, що під час бойових дій на сході України кількість пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок становила близько 64%. Лікування ПТСР у цих пацієнтів у 82,1% випадків не завершується позитивним результатом. Причинами цього є висока інцидентність розвитку хронічного больового синдрому та збереження стійкості до лікування ПТСР. У 30–40% випадків лікування больового синдрому в пацієнтів із вогнепальними пораненнями та ПТСР не дає позитивного ефекту. У подальшому реконструктивні оперативні втручання необхідно виконувати 35–40% поранених. Це доволі складна картина.

У цілому, систематизуючи соматичні та психічні проблеми військовослужбовців, можу визначити наступні. Це ПТСР, поганий настрій, відчуття відчуженості від інших людей. Депресія та різні її граничні стани і прояви, які часто супроводжуються у військових з відчуттям безнадії, втрати інтересу до життя, що, безсумнівно, є наслідками травматичних подій, відчуттям відчуження або надмірною зосередженістю на травматичних подіях. Нерідко діагностуємо синдром тривоги, що може також підкріплюватися певними фізичними симптомами, такими як підвищене серцебиття. Крім того, військові можуть мати проблеми зі сном, такі як безсоння, нічні кошмари або збудження вночі.

Щодо неврологічної симптоматики — часто спостерігаємо клінічну картину при різних травмах голови, зокрема контузія, струс головного мозку є причинами гострого головного болю, запаморочення, втрати пам'яті та проблем із зосередженістю. Заслуговує на увагу посттравматична епілепсія, що виникає через травму головного мозку, яка може бути наслідком дії вибуху чи іншої травматичної події. Доволі поширеним є синдром хронічного болю у зв'язку з ураженням кінцівок, травмами хребта або іншими травми, які можуть виникнути в ході бойових дій.

Чому так багато контузій в учасників бойових дій?

Це дійсно так. На жаль, контузії є неминучими в умовах бойових дій. Контузія — це травма головного мозку, яка виникає в результаті потужного удару чи зіткнення голови із твердим об'єктом. Це може відбутися через вибух, падіння, аварію, зіткнення з ворожим об'єктом та інші фактори, які є невід'ємною частиною бойових дій. Під час бойових дій військові можуть отримати різні види контузій, які можна умовно розділити на три групи: черепно-мозкові, спинномозкові та травми м'язів та кісток.

Черепно-мозкова контузія пов'язана з ударом, тисненням або вибухом у непрямих контактах з головою. Це може бути вибух боєприпасів, збройних вибухових пристроїв, поранення від куль, удару предметів. Черепно-мозкова контузія може призвести до тимчасової втрати свідомості, зниження запам'ятовування та концентрації, головного болю, слабкості та інших симптомів.

Спинномозкова контузія пов'язана з ударом або тисненням на шийний або грудний відділи хребта, що може призвести до пошкодження спинного мозку. Вона може виникнути при вибухах, падінні або внаслідок удару по спині і може призвести до паралічу, втрати чутливості та інших порушень нервової системи.

Травми м'язів та кісток пов'язані з ударом або тисненням власне на м'язи та кістки. Це можуть бути переломи, садна. Травми м'язів та кісток можуть зумовлювати біль, зниження мобільності та іншу симптоматику.

Важливо відзначити, що контузії можуть мати різний ступінь тяжкості та ускладнені наслідки.

Найчастіше контузії військові отримують внаслідок вибухової хвилі, удару від уламків, розриву міни, гранати, артилерійського снаряда тощо, а також у результаті падіння, удару об'єкта, аварії з використанням транспорту та інших ситуацій.

Особливо висока поширеність контузій серед військових відмічається в тих випадках, коли вони не мають відповідного захисту, наприклад, шолома або бронежилета. Важливим фактором є інтенсивність бойових дій, яка підвищує ризик травмування.

Таким чином, висока поширеність контузій серед військових пов'язана зі специфікою їх діяльності та умовами, в яких вони знаходяться.

З цього приводу раджу ознайомитися зі статтею A. Oderov та співавторів «Lifestyle Peculiarities of Servicemen Suffered a Contusion as a Factor Influencing a Combat Preparedness» [3].

Де проходять лікування поранені? Чи достатньо в державі лікарень, чи є спеціалісти?

Першочергово українські військові, які потребують медичної допомоги, отримують її у мобільних військових медичних групах на передовій, де знаходяться висококваліфіковані лікарі та медичний персонал з необхідним обладнанням для надання екстреної медичної допомоги.

Після того, як стан військових стабілізовано та вони отримали першу допомогу на передовій, їх транспортують до медичних закладів за межами зони бойових дій, де вони продовжують отримувати спеціалізовану медичну допомогу.

В Україні існує мережа спеціалізованих військових шпиталів та центрів, які надають медичну допомогу пораненим, крім того, медичні послуги військовим надаються в цивільних закладах, через брак ліжко-місць у військових, оскільки наша держава, як звичайна цивілізована, не розраховувала на війну. Це, зокрема, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», Український державний медико-соціальний центр ветеранів війни, Госпіталь ветеранів війни «Лісова поляна» (останні два є клінічною базою кафедри загальної і медичної психології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) та клінічні військові шпиталі в регіонах.

Наша кафедра активно співпрацює як з військовими, так і цивільними медичними закладами щодо надання науково-практичної підтримки, зокрема, ми розглядаємо сучасні моделі клінічної реабілітації відповідно до реалій російсько-української війни. У цьому контексті цінність становлять напрацювання наших колег із державного закладу «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Також ми активно співпрацюємо з колегами з інших країн, щоб опанувати їх досвід та впроваджувати найкращі міжнародні практики в систему лікування поранених військових в Україні.

Який сьогодні стан реабілітаційної допомоги пораненим, постраждалим?

Стан реабілітаційної допомоги пораненим та постраждалим військовим в Україні зараз на достатньому рівні, проте є деякі проблеми, які потребують вирішення.

Одна з особливостей реабілітації українських військових полягає в тому, що багато поранених мають контузії та інші невидимі пошкодження головного мозку, які можуть впливати на їх поведінку, емоційний стан та інші сфери. Це може ускладнювати реабілітацію та потребувати спеціалізованого підходу, зокрема нейропсихологічного та нейроперсонологічного. Відповідно, це вже питання міжсекторальної та міжгалузевої кооперації фахівців та служб. Про це раджу прочитати у статті B. Tkach та V. Lunov «The Brigade Model of Providing Comprehensive Psychological Assistance to Affected Ukrainians in the Conditions of a Full-Scale Russian Invasion» [4].

Про стан і перспективи реабілітації в Україні ми дискутували на V Міжнародній науково-практичній конференції «2022 — World Mental Health Day» (17.10.2022 р., Рівне), яку було присвячено проблематиці медико-психологічної реабілітації та соціальної адаптації учасників бойових дій і вимушених переселенців в Україні. Співробітники нашої кафедри презентували дві програмні доповіді: «Феноменологія «українського синдрому» в контексті медико-психологічної реабілітації та соціальної адаптації учасників бойових дій і вимушених переселенців в Україні» (професор Михайло Матяш) та «Українець у світі: соціально-поведінкове та клініко-психологічне дослідження вимушених переселенців та мігрантів» (доцент Віталій Луньов).

Крім того, 07.10.2022 р. у «Shvets Museum» відбувся Науково-практичний круглий стіл у циклі заходів кафедри загальної і медичної психології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та партнерських організацій з нагоди «World Mental Health Day 2022 — Make mental health & well-being for all a global priority».

Круглий стіл «Терапевтична медіація мистецтва: етнокультуральні та клініко-психологічні виміри» зібрав науковців з історії психології, медичної психології, психотерапії, гуманітаристики, антропології, культурології, мистецтвознавства та філософії. Учасники круглого столу звернули увагу на такі теми: «Код нації: Міфологія — глибинна психологія — етнопсихоаналіз», «Український синдром — особливості посттравматичних розладів та розладів адаптації у учасників бойових дій та вимушених переселенців», «Діти війни: травма, відновлення, освіта та розвиток».

Як бачите, ми підходимо до проблеми реабілітації в Україні, виходячи з етнокультурних передумов, що, безумовно, розкриває перспективи досліджень «українського синдрому».

Також раджу ознайомитися з результатами наших досліджень феноменології «українського синдрому» за матеріалами таких статей: M. Matiash «Ukrainian syndrome. Youth in Ukraine in the face of a 2022-Full-scale Russian invasion» [5], A. Tolstoukhov та співавтори «Ukrainian Syndrome. Behavioral and Functional Changes In Ukrainian Youth Under The Conditions of A 2022-Full-Scale Russian Invasion» [6], V. Lunov та співавтори «Ukrainian Syndrome: How Ukrainian Youth Understands the New Norm of Life and Relates to Learning in Face to 2022-Full-Scale Russian Invasion» [7]. У цих статтях об'єктивно висвітлено зміст «українського синдрому», що розкриває перспективи реформування системи реабілітації в Україні.

Чи буде для нас корисним зарубіжний досвід лікування та реабілітації постраждалих?

Безсумнівно, але за умови його культуральної адаптації до специфіки національного характеру українців та екзистенційного розуміння наслідків російсько-української війни в її різні історичні періоди, а це як мінімум 300 років історичного досвіду. Зверніть з цього приводу увагу на статтю V. Mosiichuk та співавторів «Ethno-Cultural Features of Mental Health and Psychosomatic Risks of Ukrainians in the Conditions of a Full-scale Russian Invasion» [8].

Як фахівець можу стверджувати, що зарубіжний досвід лікування та реабілітації постраждалих на війні може бути дуже корисним. Однією з переваг такого досвіду є те, що в інших країнах можуть бути доступні нові методики та технології лікування, які ще не використовують в Україні.

Зарубіжний досвід може бути корисним для розвитку та вдосконалення національної системи лікування та реабілітації. Зокрема, його вивчення може допомогти виявити недоліки та проблеми в національній системі та знайти способи їх вирішення.

Крім того, зарубіжний досвід може допомогти в підвищенні якості надання психологічної допомоги постраждалим на війні, оскільки можуть використовуватися нові техніки та методики, які були успішно застосовані в інших країнах.

В умовах різкого зростання психічних та поведінкових розладів, спричинених пролонгованою російською інвазією та іншими викликами суспільства, ми стали свідками того, що система надання відповідної допомоги та відомчі психологічні служби виявилися такими, принаймні на перших етапах, що потребують перегляду усталених моделей асесменту та інтервенції. У зв'язку з цим особливого значення кафедра загальної і медичної психології Національ-

ного медичного університету імені О.О. Богомольця приділяє розробці методології та протоколів щодо психологічної підтримки населення та реалізації в Україні клінічної реабілітації за системою міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я та визнаними у світі моделями психологічної медицини. На кафедрі проводять фундаментальні дослідження з таких проблем: медико-психологічна реабілітація та соціальна адаптація учасників бойових дій і вимушених переселенців в Україні; концептуалізація сучасного міждисциплінарного напрямку психологічної медицини; клініко- та нейропсихологічна детермінація реабілітаційного потенціалу та когерентності військовослужбовців, вимушених переселенців та населення, що їх приймає, як гомогенної групи в умовах повномасштабного російського вторгнення. Значна частина наукової активності кафедри спрямована на започаткування в Україні національного проєкту «Національний репозиторій психологічної діагностики в Україні: український та україномовний контент» з метою створення та адаптації валідного психодіагностичного інструментарію, що відповідає державній політиці України щодо забезпечення функціонування державної мови. Цей проєкт кафедра реалізовує з колегами з Лейпцизького університету, Університету Дуйсбурга — Ессена та членами Американської психологічної асоціації (American Psychological Association). Це, власне, і є першою ланкою реабілітації — наявність валідного українського психодіагностичного інструментарію, як розробленого в Україні, так і запозиченого з міжнародного досвіду.

Досвід співпраці з міжнародними програмами та зарубіжними установами, а також наші наукові дослідження дозволяють констатувати перевагу надання психологічних послуг населенню, що постраждало від воєнних дій, саме на базі реабілітаційних закладів на противагу психіатричним, оскільки в більшості випадків ми стикаємося з психологічними станами та поведінковими розладами, що супроводжуються соматичними, зокрема неврологічними, ускладненнями без розладів психотичного генезу.

Особливого значення набуває залучання до медико-психологічної реабілітації в Україні саме лікарів-психологів, фахівців як із соматичної, психосоматичної та психологічної медицини, так і з психології, підготовка яких здійснюється на профільних клінічних базах та в реабілітаційних центрах.

Однією з ключових перспектив у цьому напрямку вбачаємо участь кафедри в розробці програм забезпечення ефективності надання мультидисциплінарної реабілітаційної допомоги у сфері охорони здоров'я, так само як і підвищення кваліфікації та сертифікації професіоналів з вищою немедичною освітою з психологічної допомоги та духовної опіки у сфері охорони здоров'я, а також здобуття лікарями за спеціальністю «Медична психологія» спеціалізації з психіатрії та отримання фаху лікаря-психіатра.

І, на завершення: як все ж таки вберегти себе від психологічних травм?

Ключовим питанням є усвідомлення нової норми життя в умовах неминучості травматичного навантаження на кожного з нас. Існує кілька способів, які можуть допомогти вберегти себе від психологічних травм:

- Зрозумійте, що психологічна травма може статися з кожним. Не варто себе звинувачувати або відчувати провину за те, що сталося.
- Навчайтеся управляти своїми емоціями. Це можна зробити шляхом практики медитації, йоги або інших методів релаксації.
- Зберігайте здоровий спосіб життя — правильне харчування, регулярна фізична активність та достатній відпочинок.
- Знаходьте підтримку від друзів, родини або професійних консультантів.
- Зрозумійте, що ви можете, а що не можете контролювати, і зосередьтеся на тому, що можете: контролювати свої дії, реакції та спосіб, яким ви реагуєте на ситуацію.
- Збережіть свої межі: навчіться говорити «ні» тоді, коли вам потрібно це зробити. Не перевантажуйте себе роботою, зобов'язаннями або іншими людьми, які можуть надмірно вас завантажувати.
- Зосередьтеся на позитивних речах у своєму житті. Знаходьте час для приємних речей, таких як спорт, медитація, читання, творчість або зустрічі з друзями.
- Працюйте над своїм ставленням: навчіться розпізнавати та контролювати негативні думки. Спробуйте замінити їх позитивними думками та поглядами.
- Розмовляйте зі спеціалістом. Якщо ви стикаєтеся зі складними емоціями або ситуаціями, то можете звернутися до професійного психолога або психотерапевта. Вони нададуть підтримку, поради та стратегії для подолання труднощів.
- Дбайте про своє тіло. Не забувайте про здоровий спосіб життя: здорове харчування, регулярну фізичну активність та достатній сон. Ці заходи можуть допомогти підтримувати здоров'я та оптимальний ресурсний стан під час війни.

Список використаної літератури

1. Ніколаєнко С.О. (2014) Особливості психологічної допомоги учасникам військових дій при посттравматичному стресовому розладі. Світогляд-Філософія-Релігія, 7: 51–61.
2. Кучин Ю.Л., Горошко В.Р. (2021) Больовий синдром у пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами. Медицина невідкладних станів, 17(7): 24–31. doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244591.
3. Oderov A., Matveiko O., Romanchuk S. et al. (2022) Lifestyle Peculiarities of Servicemen Suffered a Contusion as a Factor Influencing a Combat Preparedness. Physical Education, Sport and Health Culture in Modern Society, 2(58): 67–78. doi.org/10.29038/2220-7481-2022-02-67-78.
4. Tkach B., Lunov V. (2022) The Brigade Model of Providing Comprehensive Psychological Assistance to Affected Ukrainians in the Conditions of a Full-Scale Russian Invasion. ssrn.com/abstract=4266123.
5. Matiash M., Subbota S., Lunov V. (2023) Ukrainian syndrome. Youth in Ukraine in the face of a 2022-Full-scale Russian invasion. dx.doi.org/10.2139/ssrn.4318792.
6. Tolstoukhov A., Matiash M., Subbota S. et al. (2023) Ukrainian Syndrome. Behavioral and Functional Changes In Ukrainian Youth Under The Conditions of A 2022-Full-Scale Russian Invasion. dx.doi.org/10.2139/ssrn.4319951.
7. Lunov V., Maksymenko S., Matiash M. et al. (2023) Ukrainian Syndrome: How Ukrainian Youth Understands the New Norm of Life and Relates to Learning in Face to 2022-Full-Scale Russian Invasion. dx.doi.org/10.2139/ssrn.4324782.
8. Mosiichuk V., Tkach B., Lunov V. (2022) Ethno-Cultural Features of Mental Health and Psychosomatic Risks of Ukrainians in the Conditions of a Full-scale Russian Invasion. ssrn.com/abstract=4269203 or dx.doi.org/10.2139/ssrn.4269203.

УДК 616.853 DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.240588

Актуальні питання епілептології: перспективні напрямки розвитку

Сьогодні Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy) проводить активну роботу з розвитку багатьох напрямків епілептології, відбуваються зміни в базових, теоретичних аспектах. Про найбільш динамічні та перспективні напрямки в епілептології, зміни в розумінні та лікуванні психогенних неепілептичних судом, а також сучасні напрямки розвитку нейрохірургії епілепсії розповідає **Володимир Ігорьович Харитонов**, кандидат медичних наук, дитячий психіатр, дитячий невролог, епілептолог, завідувач відділення дитячої психіатрії Клінічної лікарні «Психіатрія», Київ.

Володимире Ігорьовичу, розкажіть, будь ласка, які зміни відбуваються наразі в базових, теоретичних напрямках епілептології?

В останні декілька років велика увага приділяється базисним напрямкам, таким як удосконалення нової класифікації епілепсії 2017 р. Запропонована нова класифікація епілептичних синдромів. Так, Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy — ILAE) рекомендує заміну всіх прізвищ у назвах синдромів з етичних міркувань, адже, напевно, не кожен вчений мріє, щоб його ім'я пов'язували з тяжкою хворобою. Також проведено формування груп синдромів. Зокрема, у підгрупі генералізованих ідіопатичних епілепсій групи генералізованих генетичних синдромів залишилося тільки 4 синдроми: дитяча абсансна епілепсія, ювенільна абсансна епілепсія, ювенільна міоклонічна епілепсія та генералізована ідіопатична епілепсія з ізольованими тоніко-клонічними судомами. Такі синдроми, як міоклонічно-астатична епілепсія (синдром Дузе), епілепсія з міоклонією повік (синдром Дживонса), епілепсія з міоклонічними абсансами (синдром Тассинарі) та міоклонічна епілепсія дитячого віку, відокремлені з групи генералізованих ідіопатичних епілепсій у загальну групу генералізованих генетичних епілепсій як форми, що мають набагато складніший прогноз і більш тяжкий перебіг. Також ILAE не рекомендує використання терміну «доброякісний» (оскільки відомо, що у пацієнтів із епілепсію вірогідність появи нападів зберігається протягом усього життя незалежно від форми епілепсії), замість нього рекомендовано використання терміну «самообмежений», або «фармакочутливий». Створена група епілепсії дитячого віку під назвою «Самообмежені епілепсії», куди включені самообмежена неонатальна епілепсія (термін «сімейні та несімейні неонатальні судоми» залишили тільки в якості описового), самообмежена епілепсія дитячого віку, фебрильні судоми (частина синдрому GEFS+), міоклонічна епілепсія дитячого віку. Синдром Веста змінено на синдром інфантильних спазмів.

Дуже важливо те, що введено поняття «енцефалопатія епілепсії та розвитку» (ЕЕР) — стан, при якому симптоми енцефалопатії (когнітивні, моторні, координаторні порушення) не є наслідком епілептичної активності (частоти нападів, епілептиформних змін на електроенцефалограмі — ЕЕГ). Вперше це встановлено на прикладі синдрому Драве, коли вдалося контролювати судоми, але інтелектуальний та моторний розвиток дитини продовжував погіршуватися. Сьогодні до цієї групи входять рання дитяча ЕЕР, епілепсія дитинства з мігруючими фокальними судомами, синдром інфантильних спазмів, синдром Драве. Зазвичай у пацієнтів із ЕЕР відмічають декілька типів нападів: тоніко-клонічні, фокальні, міоклонічні, атонічні. Початок захворювання може бути вибуховим (міоклонічно-атонічна епілепсія) або поступовим (синдром Драве). Іноді має місце тільки один тип нападів, як при синдромі Дживонса (абсанси з міоклонією повік). Але наявність судом не є облігатною ознакою, при синдромі Ландау — Клеффнера та електричному епілептичному статусі повільного сну судом може й не бути. З приводу епілептиформної активності, притаманної ЕЕР, фахівці відокремлюють повільні комплекси «спайк — хвиля», гіпсаритмію та мультифокальну активність, при цьому стверджують, що якщо у пацієнта немає і не було подібних патернів на ЕЕГ, то в нього немає ЕЕР. Розвиток дитини до початку хвороби може бути нормальним або затриманим. Після початку захворювання розвиток може бути у вигляді плато або регресу.

Щодо самообмежених фокальних епілепсій, то назву дитячої епілепсії з центротемпоральними спайками (роландичну форму) замінено на самообмежену епілепсію з центротемпоральними спайками, синдрому Панайотопулоса — на самообмежену епілепсію з вегетативними судомами, синдрому Гасто — на дитячу потиличну зорову епілепсію. До цієї групи також додали нові синдроми. Перший, який визнаний, але раніше був відсутній у класифікації, — фотосенситивна потилична епілепсія. Другий — гіпермоторна епілепсія, пов'язана зі сном. Це синдром, до якого увійшли такі синдроми, як гіпногенна нічна пароксизмальна дистонія-епілепсія, нічна лобова епілепсія та аутосомно-домінантна нічна лобова епілепсія. Наступний синдром — сімейна фокальна епілепсія зі змінними вогнищами, в яку включені сімейна фокальна епілепсія зі змінними вогнищами та аутосомно-домінантна фокальна епілепсія зі змінними вогнищами. Епілепсія зі слуховими ознаками — також новий синдром фокальних епілепсій у новій класифікації. Цей синдром містить аутосомно-домінантну латеральну скроневу епілепсію та аутосомно-домінантну фокальну епілепсію зі слуховими ознаками.

Який, на вашу думку, найбільш динамічний та перспективний напрямок в епілептології?

На сьогодні це генетика епілепсії. Після того як було описано, що мутації декількох різних генів може давати один фенотип (наприклад епілепсія з міоклонічно-астатичними судомами (синдром Дузе) може бути наслід-

ком мутації генів *SLC6A1, CHD2, GABRA3, GABRA5, SCN2A*), з'явилися публікації про те, що мутація одного гена може викликати появу різних фенотипів (мутація *SCN8A* може викликати розумову відсталість, сімейну міоклонічну епілепсію, доброякісну сімейну дитячу епілепсію, ЕЕР). Наступні роботи були ще більш цікавими тому, що показали, що фенотип також залежить від типу мутації гена, тобто яким чином мутація змінює функцію гена — знижує, підвищує чи діє нейтрально. Наприклад, мутація гена *SCN2A*, що знижує функцію, викликає появу розладу аутистичного спектра, розумову відсталість, шизофренію, а у випадку мутації, що збільшує функцію гена, — доброякісні сімейні неонатально-інфантильні судоми, інфантильну ЕЕР. Враховуючи клінічні особливості генних мутацій, розроблені схеми лікування з урахуванням зміни функції генів:

- *SCN1A*: втрата функції — стирипентол, канабідіол, клобазам, фенфлурамін, вальпроєва кислота, не призначати блокатори натрієвих каналів; надбання функції — призначення блокаторів натрієвих каналів;
- *SCN2A*: надбання функції — блокатори натрієвих каналів у високих дозах, втрата функції — не призначати;
- *SCN8A*: надбання функції — не призначати леветирацетам, призначати блокатори Na-каналів у високих дозах;
- *KCNQ2*: втрата функції — блокатори натрієвих каналів, ретигабін/езогабін;
- *KCNA2*: надбання функції — 4-амінопіридин;
- *GRIN1/GRIN2A/GRIN2B/GRIN2D*: надбання функції — мемантин, втрата функції — L-серин;
- *GABRB3*: втрата функції — ГАМК-ергічні препарати, надбання функції — не призначати.

Дослідження, яке встановило наявність двох фокальних кортикальних дисплазій різного походження, генеративної та соматичної мутації гена *DEPDC5* в одного пацієнта, дає можливість обговорювати нові генетичні механізми і шукати у пацієнтів з цією мутацією другу фокальну кортикальну дисплазію.

Цікавим є наше спільне з австралійськими, нідерландськими та данськими фахівцями дослідження форми епілептичної енцефалопатії NEXMIF, мутації гена *KIA2022*. Ця енцефалопатія цікава тим, що в дівчат і хлопчиків вона має різну презентацію: у дівчат викликає появу аутизму та міоклонічно-атонічну епілепсію, або епілепсію з абсансами з міоклонією повік, у хлопчиків — розумову відсталість з епілепсією з інфантильними спазмами. Ця форма привертає увагу тому, що дає можливість вивчати механізми інактивації Х-хромосоми в майбутньому.

Наразі активно проходять дослідження щодо редагування ДНК з використанням вірусних векторів, методики CRISPR/Cas9, а також технології активації або нокауту (інактивації) генів, які можуть бути використані для багатьох генетичних хвороб.

Чи є якісь зміни в розумінні та лікуванні психогенних неепілептичних судом?

Сучасне розуміння цього стану змінилося. Якщо раніше його розвиток пов'язували із сексуальним насильством, то зараз вважають, що цей стан з'являться на фоні генетично зумовленої вразливості, раннього негативного досвіду (насильство, недбалість), значної психічної травми, яка викликає появу психогенних неепілептичних судом (ПНЕС), які поєднуються з тривогою, занедбаністю, ізоляцією, гнівом, депресією, уникненням. Дані досліджень демонструють структурні зміни головного мозку пацієнтів у вигляді збільшення обсягів додаткової моторної кори, а також дорсомедіальної префронтальної кори, а нейрофізіологічні дослідження, кількісний аналіз ЕЕГ демонструють збільшення частки β-активності, що вказує на підвищену емоційну збудливість з поганими можливостями знизити її. Ці дані додатково свідчать, що ПНЕС не є маніпуляцією, як вважали раніше, інколи це можливо, але переважно це окремий психіатричний стан. У дитячому віці ПНЕС дуже добре відповідає на призначене лікування. Психотерапія у вигляді регуляційних інтервенцій, які спрямовані на емоційний та когнітивний рівні, дозволяє досягти 60-денних періодів без ПНЕС у 82% дітей. Щодо лікування дорослих пацієнтів, відмічають тенденцію, окрім психотерапевтичних методів, використання нейромодуляції нейрональних мереж (транскраніальна магнітна стимуляція, нейрофідбек, глибинна стимуляція головного мозку).

Які напрямки розвитку у сфері нейрохірургії епілепсії?

Нейрохірургія епілепсії дуже активно розвивається. Головна ідея цього розвитку — в покращанні діагностики і дуже ретельному відборі пацієнтів. По-перше, пацієнти повинні відповідати критеріям фармакорезистентності, по-друге, хірургічне лікування повинно забезпечувати високу вірогідність позитивного вирішення проблеми, тобто зникнення епілепсії внаслідок операції без значних негативних наслідків (геміпарез, втрата мови). Відбір пацієнтів проводять згідно зі встановленим алгоритмом.

Перший етап — ретельний збір анамнезу, неврологічний і психіатричний огляд, стандартна ЕЕГ, магнітно-резонансна томографія за протоколом HARNESS. Другий етап — довготривалий відео-ЕЕГ-моніторинг з реєстрацією епілептичних нападів, їх семіології, зони початку. Третій етап спрямований на проведення нейропсихологічного обстеження: функціональна магнітно-резонансна томографія, тест Вада, позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія, магнітоенцефалограма. Четвертий етап — інвазивний відео-ЕЕГ-моніторинг з використанням інтракраніальних «strip»-електродів та стерео-ЕЕГ-методики. Останнім часом саме стерео-ЕЕГ набуває великих переваг як метод зі значно меншими негативними наслідками, при якому відмічають менше кровотеч та інфекцій порівняно зі встановленням «strip»-електродів, у той самий час він має набагато більші можливості щодо виявлення епілептичного вогнища в глибинних зонах, таких як інсула або гіпокамп. П'ятий етап — хірургічне видалення епілептичного вогнища — тут також відмічається тенденція до використання лазерної абляції як методу, який мінімізує операційну поверхню до маленького трепанаційного отвору, а самі лазерні абляції дають можливість дуже точно видалити епілептичне вогнище, зберігаючи здорові тканини навколо.

БОФЕН ібупрофен

БХФЗ

БОФЕН 600 - потужно проти болю!

Склад: *діюча речовина:* ібупрофен; 1 таблетка містить ібупрофену 600 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ М01А Е01. **Показання.** ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт (включаючи ювенільний ревматоїдний артрит або хворобу Стілла), остеоартрит та інші неревматоїдні (серонегативні) артропатії. Несуглобові ревматичні та періартикулярні ураження, такі як плечолопатковий періартрит (капсуліт), бурсит, тендиніт, тендосиновіт та біль у нижній частині спини; пошкодження м'яких тканин, наприклад розтягнення та напруження зв'язок. Для полегшення болю помірного та середнього ступеня, такого як біль при дисменореї, зубний та післяопераційний біль, а також для симптоматичного полегшення головного болю, у тому числі мігрені. **Протипоказання:** відома гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Астма, кропив'янка або алергічні реакції, що виникали після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), в анамнезі. Тяжка серцева недостатність. Тяжка печінкова недостатність. Тяжка ниркова недостатність. Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана із застосуванням НПЗЗ, в анамнезі. Стани, що супроводжуються підвищеним ризиком кровотеч або активна кровотеча. Гострий або перенесений раніше виразковий коліт, хвороба Крона, рецидивуюча виразка шлунка або шлунково-кишкова кровотеча. III триместр вагітності. **Спосіб застосування та дози:** для перорального застосування. *Дорослі та діти віком від 12 років:* рекомендовану добову дозу препарату, що становить 1200 – 1800 мг, слід застосовувати за 2 – 3 прийоми. Деяким пацієнтам може бути достатньо 600 – 1200 мг на добу. Загалом максимальна добова доза не повинна перевищувати 2400 мг, яку слід приймати за кілька прийомів. *Діти:* добова доза препарату дітям становить 20 мг/кг маси тіла, розділена на кілька прийомів. При ювенільному ревматоїдному артриті препарат можна застосовувати з розрахунку до 40 мг/кг маси тіла на добу, розділених на кілька прийомів. Індивідуально необхідно підбирати дозу у разі порушень функції печінки або нирок. **Побічні реакції:** *інфекції та інвазії:* риніт; асептичний менінгіт. *З боку крові і лімфатичної системи:* лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія. *З боку імунної системи:* анафілактична реакція. *З боку психіки:* безсоння, тривожні розлади; депресія, сплутаність свідомості. *З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення; парестезія, сонливість; неврит зорового нерва. *З боку органа зору:* погіршення зору; токсична нейропатія зорового нерва. *З боку органів слуху і вестибулярного апарату:* погіршення слуху, дзвін у вухах, вертиго. *З боку дихальної системи:* бронхіальна астма, бронхоспазм, диспное. *З боку травної системи:* диспепсія, діарея, нудота, блювання, абдомінальний біль, метеоризм, запор, мелена, гематемезис, шлунково-кишкова кровотеча; гастрит, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка, виразковий стоматит, шлунково-кишкова перфорація; панкреатит; коліт та хвороба Крона. *З боку гепатобіліарної системи:* гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки; печінкова недостатність. *З боку шкіри та підшкірної клітковини:* висип; кропив'янка, свербіж, пурпура, ангіоневротичний набряк, реакції фоточутливості; тяжкі форми шкірних реакцій; DRESS-синдром, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. *З боку сечовидільної системи:* токсична нефропатія у різних формах, у тому числі тубулоінтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром і ниркова недостатність. *Загальні порушення і зміни у місці введення:* стомлюваність; набряк. *З боку серцевої системи:* серцева недостатність, інфаркт міокарда. *З боку судинної системи:* дуже рідко – артеріальна гіпертензія. **Упаковка:** по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. РП № UA/10184/02/01 від 09.11.2021. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.**

УДК 616-07+616-08-031.81:616-009.7 DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.241096

Деякі питання діагностики та надання невідкладної допомоги в нейростоматології

І.С. Зозуля[1], А.О. Волосовець[1], Т.М. Волосовець[1], Я.В. Тростянський[2]

[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Анотація. Відповідно до визначення експертів Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain), «біль — неприємне відчуття та емоційне переживання, що пов'язані з реальним або можливим ураженням тканин або описане в термінах такого ураження». У ньому вказано на те, що відчуття болю може виникати не тільки під час ураження тканин або за умови його ризику, але й у разі відсутності якого-небудь ураження, за наявності психічних розладів, які у цих випадках значною мірою змінюють відчуття людини і якість її життя. У практиці лікаря-стоматолога і невропатолога відмічають біль у ділянці обличчя, рота, причину якого дуже важко встановити, він поліетіологічний і має невропатичний компонент. У такому разі потрібна диференційна діагностика, консультація мультидисциплінарної бригади з включенням стоматолога, пародонтолога, невролога, оториноларинголога, офтальмолога, функціоналіста (проведення рентгенографії, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії). У лекції висвітлено питання діагностики та диференційної діагностики при деяких больових синдромах у ділянці обличчя і рота (невралгія трійчастого нерва, невралгія язикоглоткового нерва, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, глосодинія та ін.), надання екстреної медичної допомоги та лікування.

Ключові слова: нейростоматологія, етіопатогенетичні механізми, діагностика, надання медичної допомоги.

Біль — найбільш часта і складна із суб'єктивних причин скарга пацієнтів, яка спричиняє страждання багатьох мільйонів людей в усьому світі, значно погіршуючи якість їхнього життя [1]. За своїм біологічним походженням він розглядається як фізіологічне явище. Відчуття болю формує цілий комплекс захисних реакцій, спрямованих на зменшення або усунення ураження. Проте біль є позитивним тільки до того часу, поки не перетворюється на пошкоджувальний фактор, що викликає страждання. Такий біль уже є патологічним. Лікар має справу з патологічним болем, що порушує систему регуляції гомеостазу [2].

У практиці лікаря-стоматолога і невролога відмічають біль у ділянці обличчя, рота (невралгія трійчастого нерва, невралгія язикоглоткового нерва, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, синдром Толоса — Ханта, SUNCT-синдром, офтальмоплегічна мігрень, глосодинія, атиповий лицевий біль та ін.) [1, 8].

Наприкінці XX ст. встановлено роль вільних нервових волокон в сприйнятті стимулів ураження, виявлено чіткий зв'язок між функцією аферентних А-дельта і С-волокон і відчуттям болю у людини, прослідковано основні висхідні шляхи і нервові структури спинного мозку, стовбура мозку, проміжного мозку і кори великих півкуль, які здійснюють передачу, обробку і сприйняття інформації щодо болю. Продемонстровано психологічні фактори в оцінці болю [2].

Мета лекції: дослідження етіопатогенетичних механізмів деяких больових синдромів в ділянці обличчя і рота та розробка лікувально-профілактичних заходів, у тому числі екстреної медичної допомоги.

Невралгія трійчастого нерва

Невралгія трійчастого нерва — форма краніальної невралгії, яка виникає найчастіше. Напади невралгії розвиваються спонтанно або провокуються розмовою, жуванням, ковтанням, чищенням зубів, умиванням. Пускові зони розміщуються на передній поверхні обличчя, у ділянці кінчика носа і губ. Інколи на початку нападу біль строго локалізований, часто в зоні зубів, ясен. З цього приводу хворі звертаються до стоматолога. У нашій практиці у деяких пацієнтів все ж таки була наявна патологія з боку зубів (карієс, гранульома) і після лікування наставала ремісія. Взагалі для захворювання характерний ремітуючий перебіг. Наявність неврологічних порушень з більшою вірогідністю вказує на вторинний характер невралгії. В основі патофізіології пароксизмального больового синдрому лежить формування ектопічних зон збудження. Дуже вірогідним є функціональне залучення до патологічного процесу ядерних утворень трійчастого нерва з розвитком феномену центральної сенситизації над'ядерних структур [4].

У якості екстреної допомоги призначають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (дексketопрофен 50 мг внутрішньом'язово, кеторолак 25 мг внутрішньом'язово, німесулід, ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота). З лікувальною метою застосовують карбамазепін. Починають терапію зі 100 мг на добу, кожні 2 дні дозу підвищують по 100 мг до отримання позитивного ефекту або досягання терапевтичної дози 200 мг 3 рази на добу. Є дані про позитивну дію баклофену 15–30 мг у поєднанні з клоназепамом у дозі 2–6 мг на добу.

Використовують місцево блокади відповідної гілки трійчастого нерва або анестезію біля круглого або овального отвору черепа. Запропоновано призначення прегабаліну в дозі 75–150 мг, габапентину 300 мг на добу [1, 5].

Хірургічні методи лікування: мікроваскулярна декомпресія трійчастого нерва, черезшкірна селективна ризотомія (механічна, хімічна, термічна) Гассерового вузла або корінців трійчастого нерва.

Невралгія язикоглоткового нерва

Невралгія язикоглоткового нерва (глософарингеальна невралгія) відмічається у 10–15% випадках в нейростоматології і проявляється нападоподібним болем, що локалізується на бічній поверхні кореня язика, у ділянці ретромолярного простору, піднебінних дужок і глотки, іррадіює у вухо і нижню щелепу. Інколи напади болю поширюються на горло, вухо, кут нижньої щелепи, скроню, око. Важливу роль у провокуванні болю відіграють тригерні точки. У разі відсутності нападу болю у пацієнтів визначають дисгевзію (порушення смаку), гіпергевзію до гіркого, болючість спереду від козелка вуха, спазм глоткової мускулатури під час ковтання, гіпер- або гіпосалівацію. Можуть спостерігатися синкопальні стани. У незначної кількості пацієнтів може бути знижений глотковий рефлекс. Спочатку захворювання має ремітуючий характер, згодом набуває постійного, супроводжується болем у корені язика, верхньому відділі глотки, губах. Перебіг захворювання характеризується загостреннями і ремісіями, у подальшому біль може бути постійним і підсилюватися під впливом різних факторів. Можуть мати місце симптоми випадіння функції черепних нервів, що вказує на розвиток невропатичної стадії невралгії язикоглоткового нерва [6].

Схожою клінічною картиною може проявлятися гангліоніт верхнього і нижнього вузлів IX пари черепного нерва. Діагноз гангліоніту підтверджується наявністю висипу на обличчі.

Глософарингеальний неврит може бути двох типів: тимпанічний, за якого біль іррадіює в зону козелка, зовнішнього слухового ходу (оталгія), і орофарингеальний, за якого біль локалізується в орофарингеальній ділянці [1, 6]. Описано глософарингеальну невралгію, яка може викликати кардіальні ускладнення. Причиною їх є патологічний процес блукаючого нерва за механізмом зворотного зв'язку між ураженим язикоглотковим нервом і вазомоторними центрами стовбура мозку і супроводжується артеріальною гіпотензією, аритмією, брадикардією аж до асистолії і синкопальних станів. Невралгію язикоглоткового нерва відмічають у 5 разів рідше за невралгію трійчастого нерва, але у них є багато спільних рис.

У діагностиці невралгії язикоглоткового нерва важливим є огляд стоматолога (патологія зубів), оториноларинголога (гайморит, фронтит, тонзиліт), невролога, вегетолога, кардіолога (електрокардіографія, ехокардіографія), проведення комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії (МРТ), інтракраніальної ангіографії.

Під час надання невідкладної допомоги застосовують НПЗП, антиконвульсанти, змащування кореня язика і прилеглої ділянки 2–5%-розчином тетракаїну гідрохлориду або 10%-розчином лідокаїну [4]. Непогані результати дає оперативне втручання у вигляді мікроваскулярної декомпресії. У 15–45% хворих з ідіопатичною невралгією язикоглоткового нерва наявна компресія за рахунок задньої нижньої мозочкової артерії в зоні виходу корінця з порожнини черепа. Можливо, момент компресії має місце і для блукаючого нерва шилоподібним відростком, переломом або кальцифікацією зв'язки. Причиною може бути пухлина мосто-мозочкового кута, карцинома парафарингеального простору, карцинома глотки або артеріовенозна мальформація задньої черепної ямки [1, 3, 4].

Дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба характеризується поширенням помірного болю в скроневій, потиличній, шийній і плечовій ділянках. На патологію суглоба вказує підсилення болю під час руху нижньої щелепи та/або стискання зубів, зменшення об'єму руху нижньої щелепи, звуковий феномен при рухах нижньої щелепи в суглобі, біль під час пальпації цього суглоба. Захворювання є досить поширеним (10–15% усього населення) і розвивається у віці 15–45 років, частіше у жінок. Деякі автори розглядають дисфункцію скронево-нижньощелепного суглоба як міофасціальний больовий синдром з локалізацією в жувальних м'язах. Причиною може бути патологія самого суглоба, така як остеоартритична невралгія, ревматичний артрит, дегенеративні, травматичні зміни, невдале протезування зубів [1–3]. Значну роль відіграє психічний фактор (психопатологічні симптоми, включаючи тривогу, депресію, іпохондричні розлади). Не виключається нейрогенний компонент в патогенезі захворювання з формуванням периферичної і центральної сенситизації. Біль може локалізуватися навколо вуха. Під час жування, позіхання часто виникають напади сильного болю з м'язевою судомою за типом «заклякання щелепи». Під час огляду пацієнта спостерігають неповне відкриття рота, що може бути результатом м'язевого спазму та/або зміщення суглобового диску, який проявляється стуком. Може спостерігатися втомлюваність жувальних м'язів, викривлення щелепи при відкриванні рота, стискання зубів вдень і скрегіт зубами під час сну [7, 9].

Диференційний діагноз слід проводити з пухлинами, синовіальним хондроматозом, гіперплазією вінцевого відростка, артритом, травмою, одонтогенною і неодонтогенною інфекцією, середнім отитом, паротитом.

Надання допомоги: НПЗП, міорелаксанти, специфічні інгібітори циклооксигенази-2, антидепресанти. Показані блокади 0,5%-розчином новокаїну, стоматологічна допомога.

Глосодинія

Глосодинія — синдром «палаючого рота». Частіше хворіють жінки віком >50 років. Хворих турбує постійне або епізодичне відчуття печіння в язику, піднебінні, нижній губі. Може бути порушений смак і нюх, спостерігається сухість у роті, утруднення ковтання. Частіше хворі пов'язують симптоми зі стоматологічними процедурами, реакцією на лікарські препарати. Нерідко глосодинії передують емоційні розлади. Деякі автори пов'язують цю патологію з дисфункцією периферичних і центральних відділів тригемінальної системи. Але найчастіше глосодинія виникає при системних стоматологічних захворюваннях.

Під час надання невідкладної допомоги призначають НПЗП, кеторолак, декскетопрофен, нейролептики, транквілізатори, протиепілептичні препарати (карбамазепін, прегабалін, габапентин).

SUNCT-синдром

SUNCT-синдром — короткочасний односторонній біль за невралгічним типом з кон'юнктивальною ін'єкцією і сльозотечою. Характеризується короткостроковими неврологічними пароксизмами (нападами) з почервонінням кон'юнктиви і сльозотечою, інколи ринореєю. Напад триває 10–20 с в окоруховій або лобно-скроневій ділянці. Біль частіше виникає у денний час, без зміни боку. Інколи співпадає з місцем виходу I гілки трійчастого нерва. Частота нападів варіює в межах 3–100 на добу.

Ремісія може тривати від декількох тижнів до 1 року. Описано випадки цього синдрому, пов'язані з судинною мальформацією мосто-мозочкового кута, трансформаці-

єю тригемінальної невралгії. Однаково часто його виявляють у чоловіків та жінок. Факторами, що провокують розвиток захворювання, може бути патологія зубів, гайморит, фронтит, доторкання до перегородки носа або повік, надорбітальної ділянки, інтенсивне носове дихання, швидке переміщення очних яблук (наприклад відведення, приведення під час погляду в транспорті). Етіологія і патогенез незрозумілі. Рекомендується консультація стоматолога, офтальмолога, оториноларинголога, невролога, проведення комп'ютерної томографії, МРТ, орбітальна флебографія на боці болю під час нападу. Слід виключити невралгію трійчастого нерва і патологію задньої черепної ямки.

Надання допомоги та лікування є малоефективними, має місце резистентність до медикаментів. Показана місцева анестезія. У деяких випадках допомагають НПЗП (ібупрофен), коксиби, карбамазепін, прегабалін, кортикостероїди.

Синдром Толоса — Ханта

Синдром Толоса — Ханта (больова офтальмоплегія) характеризується болем в орбітальній ділянці з паралічем одного або декількох окорухових нервів (III, IV, VI) [2]. Окорухові явища розвиваються водночас з больовим синдромом. Напад може продовжуватися до 72 год. Причинами можуть бути: гранулематоз інтракавернозної частини внутрішньої сонної артерії (показані МРТ, біопсія), можливість залучення трійчастого нерва (офтальмічного відділу), зорового, лицьового, слухового нервів.

У рамках диференційного діагнозу потрібно виключити пухлинний процес, гранулематозні розростання в кавернозному синусі, верхній очній щілині або порожнині орбіти, васкуліт, базальний менінгіт, саркоїдоз, цукровий діабет, офтальмоплегічну мігрень.

У лікуванні застосовують кортикостероїди у високих дозах (60–120 мг на добу), симптоматичну терапію.

Офтальмоплегічна мігрень

Офтальмоплегічна мігрень характеризується повторними нападами мігренеподібного головного болю (однобічного в лобно-скроневій, заочній ділянках) і парезом одного або декількох окорухових нервів за відсутності ознак їх інтракраніального ураження. Напади можуть повторюватися 1–4 дні протягом 1 тиж і довше. Офтальмоплегічну мігрень не можна розглядати, як захворювання мігрень (варіант рецидивної демієлінізуючої невропатії).

Рекомендована консультація невролога, офтальмолога, оториноларинголога, МРТ ділянки задньої черепної ямки.

У лікуванні певною мірою допомагають НПЗП, глюкокортикоїди, протимігренозні засоби.

Постгерпетична невралгія трійчастого нерва

Постгерпетична невралгія трійчастого нерва виникає після герпетичного запалення ганглія трійчастого нерва [2, 4]. Біль у зоні трійчастого нерва може зберігатися до 3 міс, має виснажливий характер. Частота збільшується з віком і сягає 50% у хворих >60 років. Характеризується висипаннями в ділянці I, II, III гілок трійчастого нерва, частіше (25%) в офтальмічній частині. За 2–4 дні до висипки з'являється пекучий біль у цій ділянці. Герпетичні висипання можуть охоплювати зовнішній слуховий хід, м'яке піднебіння, шкож можуть уражати III, IV, VI пари черепних нервів. Аллодинію (біль під час дотику) спостерігають у 87% випадків постгерпетичної невралгії офтальмічної гілки трійчастого нерва при поширенні на верхньощелепний відділ. Має місце порушення всіх сенсорних модальностей.

У лікуванні призначають аналгезивні препарати, вітаміни групи В, противірусні лікарські засоби — ацикловір у дозі 10 мг/кг кожні 8 год або внутрішньо 800 мг 5 разів на добу. Можна також застосовувати фамцикловір 250 мг 3 рази на добу протягом 7–10 днів. Рекомендують щоденне застосування преднізолону у дозі 60 мг протягом 1 тиж з поступовим зниженням дози протягом 2 тиж. При вже сформованій постгерпетичній невралгії призначають амітриптилін 75–150 мг на ніч щоденно, антидепресанти, антиконвульсанти (карбамазепін) у дозі 600 мг на добу, габапентин, прегабалін в індивідуально ефективному дозуванні.

Окрім вищезазначеного, в нейростоматологічній практиці відмічають багато інших важливих синдромів, які можуть викликати невропатичний біль та знижувати якість життя пацієнтів. Так, виокремлюють **невралгію носовійкового нерва**, яка проявляється нестерпним болем в ділянці очного яблука, надбрів'я, половині носа. Біль з'являється вночі, визначається виражений вегетативний синдром. **Невралгія вушно-скроневого нерва (синдром Фрея)** характеризується болем у ділянці скроні, скронево-нижньощелепного суглоба, всередині вуха. **Невралгія язикового нерва** супроводжується болем у ділянці передніх $^{2}/_{3}$ язика. **Ураження напівмісяцевого вузла** характеризується тупим болем у ділянці ураженого трійчастого нерва з іррадіацією в половину голови на тому самому боці. В етіопатогенетичних механізмах має значення вірусна інфекція, травма, інтоксикація, судинні ураження. **Стійке порушення чутливості губ і зубів (парестезія нижньощелепного нерва)** може виникати після мандибулярної, ментальної анестезії, складного видалення зубів відповідної щелепи при ушкодженні нерва, тризму щелепи. Найчастіше спостерігають при запальному процесі в клітковинних просторах жувальних м'язів, рідше — в результаті ушкодження нервових стовбурів і м'язів. **Пролежень слизової оболонки (пролежнева виразка)** виникає під протезом у разі неправильного вибору його конструкції, дефектного виготовлення або виходу з ладу. **Підвищена чутливість зубів (гіперестезія твердих тканин)** виникає при підвищеній згладженості, ерозії, клиноподібних дефектах зубів, карієсі, пародонтозі, відкритих шийках і коренях зубів, функціональній недостатності емалі зубів.

При всіх цих синдромах рекомендується огляд стоматолога, невролога, оториноларинголога, рентгенографія зубів, МРТ головного мозку, шийного відділу хребта.

При больовому синдромі показане застосування НПЗП, карбамазепіну, прегабаліну, габапентину. У разі невралгії язикоглоткового нерва рекомендовано змащувати корінь язика і прилеглих ділянок 2–5%-розчином тетракаїну гідрохлориду, 10%-розчином лідокаїну, санація порожнини рота. При вірусній інфекції — противірусні препарати (ганцикловір, інтерферон, інтерферон α-2b). За необхідності — заміна конструкцій протезів [8].

Висновок

У нейростоматології спостерігають велику кількість захворювань обличчя, ротової порожнини, очей, вух, носа, які часто поєднуються або стають етіопатогенетичними механізмами з вираженим больовим синдромом за типом невралгії, нейропатії, супроводжуються функціональними

змінами м'язів, порожнини рота, суглобів. Можуть мати місце й інфекційні ураження (герпетична інфекція), гайморит, фронтит, кон'юнктивіт і т.ін.

За умови зазначених синдромів і захворювань має бути проведено скрупульозне обстеження пацієнта мультидисциплінарною бригадою у складі невролога, стоматолога, пародонтолога, оториноларинголога, офтальмолога, візуалізуючі обстеження (комп'ютерна томографія, МРТ, рентгенографія).

Після встановлення діагнозу (диференційного діагнозу) повинна бути надана цілеспрямована невідкладна медична допомога (при больовому синдромі) та професійне лікування відповідно до нозології захворювання.

Список використаної літератури

1. Зозуля І.С., Волосовець А.О. (ред.) (2023) Медицина невідкладних станів. Швидка і невідкладна медична допомога. ВСВ «Медицина», Київ, 560 с.
2. Зозуля І.С., Зозуля А.І., Волосовець А.О. (2016) Тригемінальна невралгія: діагностика, алгоритм надання невідкладної допомоги. Київ, 3 с.
3. Зозуля І.С., Зозуля А.І., Максименко М.В. (2016) Біль: підходи до діагностики та лікування в неврології та хірургії. Укр. мед. часопис, 2(21): 37–40.
4. Зозуля І.С., Зозуля А.І., Волосовець А.О., Бігун І.Ю. (2019) Нейропатії: діагностика, диференційна діагностика, лікування. Укр. мед. часопис, 2: 37–39.
5. Godwin S.A., Cherkas D., Panagos P.D. et al. (2019) Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute headache. Ann. Emerg. Med., 73(1): e1–e23. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.08.442
6. Dumitrescu A.L., Dudea D., Lascu L., Gheban D. (2014) Multidisciplinary approach in maxillofacial trauma. J. Med. Life, 7(4): 451–455.
7. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol., 14(2): 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia, 38(1): 1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
9. Nee R.J., Butler D.S. (2011) Management of peripheral neuropathic pain: integrating neurobiology, neurodynamics, and clinical evidence. Phys. Ther., 91(11): 1582–1594. doi: 10.2522/ptj.20100379

Some problems of diagnosis and emergency care in neurostomatology

I.S. Zozulya[1], A.O. Volosovets[1], T.M. Volosovets[1], Y.V. Trostyanskyi[2]

[1]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

[2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. The current International Association for the Study of Pain definition of pain is «An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage». This means that pain can occur not only when tissues are damaged or at risk, but also in the absence of damage, in the presence of psychological disorders, which in these cases significantly alter a person's feelings and quality of life. In the practice of dentists and neuropathologists there are such pain in the face and mouth, the cause of which is very difficult to determine, it is polyetiological and have a neuropathic nature. In this case, differential diagnosis, consultation of a multidisciplinary team including a dentist, periodontist, neurologist, otolaryngologist, ophthalmologist, functionalist (X-ray, computer tomography, magnetic resonance imaging) is required. The lecture covers issues of diagnosis, differential diagnosis some pain syndromes in the face and mouth (trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, temporomandibular joint dysfunction, glossodynia and other), emergency medical care and treatment.

Key words: neurostomatology, etiopathogenetic mechanisms, diagnosis, medical care.

Відомості про авторів:

Зозуля Іван Савович — доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Волосовець Антон Олександрович — доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Волосовець Тетяна Миколаївна — доктор медичних наук, професор кафедри стоматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Тростянський Ярослав Володимирович — студент II курсу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Зозуля Іван Савович

04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9

E-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

Information about the authors:

Zozulya Ivan S. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Volosovets Anton O. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Volosovets Tatiana M. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dentistry of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Trostyanskyi Yaroslav V. — Student of the II course of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Ivan Zozulya

04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9

E-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 21.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 15.03.2023

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ:

1. При невралгії трійчастого нерва:
   a. відмічають біль у місцях виходу гілок трійчастого нерва
   b. напади виникають спонтанно або під впливом провокувальних факторів
   c. із провокувальних факторів найчастіше — біль у вусі
   d. невідкладна допомога включає: декскетопрофен 50 мг внутрішньом'язово, кеторолак 25 мг внутрішньом'язово, ібупрофен, карбамазепін, прегабалін, габапентин
2. При невралгії язикоглоткового нерва:
   a. найчастішими симптомами є: біль на бічній поверхні язика, у піднебінних дужках, у корені язика
   b. біль іррадіює у верхню, нижню кінцівку
   c. знижений глотковий рефлекс
   d. захворювання має ремітуючий або постійний характер
   e. показана медикаментозна терапія (НПЗП, антиконвульсанти, змащування кореня язика анестетиками), можливе оперативне лікування (мікроваскулярна декомпресія)
3. При дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба:
   a. спостерігають біль під час руху щелепи, жування, позіхання, пальпації суглоба
   b. є схожість на міофасциальний синдром з локалізацією у жувальних м'язах
   c. причиною є скоріше патологія самого нижньощелепного суглоба (артрит)
   d. провокуючим фактором може бути патологія очей
   e. диференційний діагноз проводять з гіперплазією вінцевого відростка, пухлинами, одонтогенною травмою
4. При глосодинії:
   a. хворого турбує відчуття печіння в язиці, нижній губі, яке виникає епізодично або постійно
   b. може бути порушений смак, нюх, утруднене ковтання
   c. можуть спостерігатися шум і дзвін у голові
   d. причиною є стоматологічні захворювання
5. При синдромі Толоса — Ханта (больова офтальмоплегія):
   a. характерний біль в офтальмічній ділянці
   b. мають місце окорухові порушення (плегія III, IV, VI пар черепних нервів)
   c. може залучатися трійчастий нерв
   d. порушується сечовиділення
   e. застосовують кортикостероїди у високих дозах
6. Офтальмоплегічна мігрень:
   a. характеризується повторними нападами мігренеподібного головного болю (однобічний у лобно-скроневій ділянці)
   b. характеризується парезом одного або декількох окорухових нервів за відсутності ознак їх інтракраніального ураження
   c. може бути варіантом рецидивної демієлінізуючої невропатії
   d. може бути спричинена черепно-мозковою травмою
   e. у лікуванні ефективні глюкокортикоїди
7. Постгерпетична невралгія трійчастого нерва:
   a. спричинена вірусним ураженням ганглія трійчастого нерва
   b. спостерігають висипання в зоні іннервації I, II, III гілок трійчастого нерва
   c. передує пекучий біль у ділянці ураження
   d. герпес може охоплювати зовнішній слуховий хід, м'яке піднебіння
   e. може спостерігатися аллодинія (біль під час дотику)
   f. у лікуванні застосовують противірусні препарати, анальгетики, гормони, антиконвульсанти

Неправильні відповіді:

Депакін*

ВАЛЬПРОАТ НАТРІЮ/ВАЛЬПРОЄВА КИСЛОТА

Вальпроат рекомендований для лікування БАР** згідно з настановами CANMAT/ISBD 2018 року[1]!

- **Лікування епізодів манії у пацієнтів з біполярним розладом*[1]**
- **Профілактика рецидивів дистимічних епізодів*[1]**
- **Підтримуюча терапія БАР*[1]**

⚠ Вальпроат не слід призначати вагітним, жінками дітородного віку та дівчатам, крім випадків неефективності або непереносимості інших методів лікування*

* В Україні представлені наступні форми випуску препарату: Депакін Хроно® 300 мг, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії, по 300 мг. РП №UA/10298/01/01. Наказ МОЗ України №1327 від 02.07.2021. Депакін Хроно® 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 500 мг. РП №UA/10118/01/01. Наказ МОЗ України №1820 від 16.08.2019.
** **БАР** — біполярний афективний розлад.

1. Lakshmi N Yatham. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2018;20:97-170. DOI: 10.1111/bdi.1260.

Інформація призначена виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або як індивідуально спрямована інформація відповідно до потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
м. Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а,
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

MAT-UA-2300215 31.03.2023

sanofi

УДК 616.895

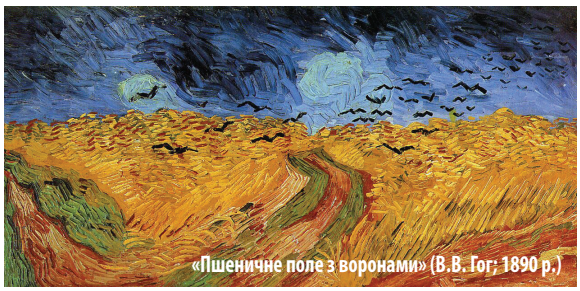
DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.240537

На крок попереду хвороби: як покращити результати терапії при біполярному розладі?

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Всесвітній день біполярного розладу відзначають щороку 30 березня, приурочивши його до появи на світ Вінсента Ван Гога (1853–1890 рр.) — видатного художника з посмертно встановленим діагнозом біполярного розладу. В Україні актуальність спеціальних знань на цю тему значно підвищилася у зв'язку з війною, коли захворюваність стає вищою, а потребу у спеціалізованій психіатричній допомозі важче задовольнити. Тож, якими є основні принципи фармакотерапії при біполярному розладі в аспекті вибору препаратів, доз та тривалості прийому?



«Пшеничне поле з воронами» (В.В. Гог; 1890 р.)

Біполярний розлад (БР), який також називають біполярним афективним або маніакально-депресивним розладом, є групою хронічних психічних захворювань з дуже різноманітними клінічними проявами та прогнозом, що проявляється періодичним виникненням фазових емоційних станів від манії (надзвичайно піднесений настрій) до депресії. Цю патологію відмічають у понад 1% населення світу незалежно від національності, етнічного походження чи соціально-економічного статусу [1]. Важливо також, що пацієнти з БР та їхні найближчі кровні родичі частіше мають підвищені розумові та творчі здібності порівняно з представниками тієї ж популяції. Наприклад, у 10-річному проспективному дослідженні за участю 713 тис. шведських школярів ризик розвитку БР у відмінників був майже вчетверо вищим, ніж у тих, хто мав середню успішність. Особливо високу кореляцію демонстрували високі музичні та лінгвістичні здібності [2]. Також повідомляють про зв'язок між заняттям творчими професіями та цим захворюванням.

Для встановлення діагнозу БР I типу достатньо наявності одного маніакального епізоду протягом життя. Умовою діагностування БР II типу є принаймні один гіпоманіакальний та один великий депресивний епізод. Циклотимічний розлад включає субсиндромні гіпоманіакальні та депресивні симптоми, які не відповідають повністю критеріям ані (гіпо-) маніакального, ані депресивного епізоду. Розповсюдженість супутньої психічної патології (зловживання психоактивними речовинами, тривожні, обсесивно-компульсивні розлади) при БР є дуже високою і сягає 75%, що ускладнює диференційну діагностику. До того ж приблизно 25% пацієнтів з депресією насправді хворіють на БР. Під час цієї фази, порівняно з маніакальною, вони частіше звертаються за допомогою, що спричиняє неправильну діагностику. При цьому традиційні антидепресанти можуть затримати поліпшення стану і навіть спровокувати маніакальні симптоми [3]. Тож, помилковий діагноз депресії чи посттравматичного розладу може призвести до неефективної та непотрібної терапії.

Ключові терапевтичні рекомендації

Основою лікування при БР є фармакотерапія, яку застосовують з двома наступними цілями: лікування при гострих епізодах без підвищення ризику появи симптомів протилежної полярності; попередження рецидивів для уникнення хронічного перебігу [4]. Підходи до лікування орієнтують на три основні клінічні ситуації: маніакальна, депресивна та підтримувальна фази.

У комплексному фармакологічному лікуванні пацієнтів з БР пріоритетом є **стабілізатори настрою** (СН) — засоби, ефективні щодо одного чи обох полюсів фазового розладу [6]. Два такі лікарські засоби — літій і вальпроат* — протягом десятиліть залишаються фармакологічним наріжним каменем терапії таких хворих. Зокрема, вальпроат став другим препаратом, схваленим для лікування осіб з манією у США, отримавши дозвіл на маркетинг у 1995 р., через 25 років після літію (*www.accessdata.fda.gov*).

Рекомендована схема застосування препарату вальпроату для лікування пацієнтів із БР

За стандартного режиму початкова добова доза для лікування пацієнтів з гострим маніакальним станом становить 10–15 мг/кг і поступово підвищується кожні кілька днів приблизно до 20 мг/кг (досягнення концентрації препарату в крові 50–125 мкг/мл або до адекватного співвідношення ефекту та побічної дії). Більш сучасним способом застосування вальпроату є його форсоване призначення, що полягає в досягненні стійкої концентрації препарату протягом 1–2 днів. При цьому добова доза визначається з розрахунку 20–30 мг на 1 кг маси тіла. Така схема застосування вальпроату сприяє якнайшвидшому зменшенню вираженості симптоматики, дозволяє скоротити терміни настання ремісії, а також забезпечує більш раннє виписування хворих зі стаціонару. Оскільки БР, як правило, рецидивує приблизно через 16–18 міс, пацієнти потребують тривалої підтримувальної терапії [1].

Вальпроат входить до рекомендацій з лікування хворих із БР майже всіх авторитетних міжнародних організацій. Зокрема, літій і вальпроат вважаються препаратами першого вибору в настановах Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (World Federation of Societies of Biological Psychiatry — WFSBP) і Канадської мережі

**Так коротко позначають вальпроєву кислоту та її похідні (магнію вальпроат, натрію вальпроат, вальпроат напівнатрію або вальпромід (www.ema.europa.eu).*

з проблем лікування афективних і тривожних розладів (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments — CANMAT)/Міжнародного товариства біполярних розладів (International Society for Bipolar Disorders — ISBD) [5, 6], другого вибору — Британської асоціації психофармакології (British Association for Psychopharmacology — BAP) [7]. Відповідно, препаратами першого та другого вибору вважають вальпроат та літій у рекомендаціях Міжнародного коледжу нейропсихофармакології (International College of Neuropsychopharmacology — CINP) [8]. У 2 систематичних оглядах 10 (n=1427) та 25 (n=3252) рандомізованих клінічних досліджень повідомлялося про порівнянну ефективність вальпроату і літію [9, 10]. Проте використання останнього ускладнюється його вузьким терапевтичним індексом та необхідністю контролювати концентрацію в крові [4]. Останніми роками зростає інтерес до персоналізації використання СН, у тому числі в поєднанні з антипсихотичними препаратами (ААП) (атиповими чи 2-го покоління) у моно- чи комбінованій терапії залежно від стадії перебігу захворювання та клінічних ознак [11]. При цьому щодо вибору конкретних препаратів зазначеної групи між настановами є розбіжності. Наведемо один з прикладів (рис. 1).

Рисунок 1 Вибір ліків при манії у хворих з БР [14]

Так, якщо терапія одним або комбінацією препаратів першого ряду (літію, вальпроату та/або ААП) в оптимальних дозах є неадекватною або погано переноситься, наступним кроком є перехід на альтернативні лікарські засоби або додавання їх до схеми. За даними одного з досліджень, припускають, що пацієнтам, які не відреагували на терапію літієм або вальпроатом, буде корисним додавання кветіапіну або ламотриджину [12]. Так, у дослідженні різних схем комбінованої терапії у хворих, у яких поєднували літій, вальпроат і кветіапін, спостерігали найнижчий ризик неефективності лікування, трохи вищий — у разі поєднання літію, вальпроату й оланзапіну; навпаки, монотерапія ААП була пов'язана зі значно вищим ризиком неефективності лікування порівняно з монотерапією літієм [13].

Підходи до лікування пацієнтів з **депресією при БР** та уніполярним великим депресивним розладом відрізняються. Наприклад, при депресивній фазі слід уникати селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (14). Монотерапія вальпроатом пропонується в якості другої лінії в CANMAT [6] та WFSBP [15], третьої — в CINP [8]. Чотири невеликі дослідження свідчать про можливу ефективність вальпроату при гострій біполярній депресії [16].

Таким чином, при манії з помірно вираженими проявами за відсутності психотичних симптомів або сильної ажитації вальпроат можна призначати з самого початку в якості монотерапії. Відразу після полегшення гострої фази метою буде підтримувати стабільність настрою та запобігати рецидивам, і в цьому відношенні ефективність та добра переносимість СН також стане в пригоді. Вальпроат також вважається препаратом першого вибору при змішаних станах, частій зміні фаз, супутніх соматичних захворюваннях.

Підтримувальне лікування

Майже всі пацієнти з БР потребують підтримувального лікування, щоб запобігти подальшим епізодам, зменшити вираженість залишкових симптомів та відновити якість життя. З'являється все більше доказів щодо нейродегенеративного характеру БР. Відповідно до цієї теорії рецидиви пов'язані зі зменшенням об'єму сірої та білої речовини, погіршенням когнітивних функцій, міжепізодичним відновленням та функціонуванням, збільшенням тяжкості рецидивів, а також зниженням відповіді на терапію. Тому важливо, щоб комплексне лікування було розпочато навіть після першого епізоду [6] (рис. 2).

Рисунок 2 Схема підтримувального лікування БР за різних клінічних проявів [14]

За даними систематичного огляду та метааналізу, вальпроат був більш ефективним, ніж плацебо, у запобіганні новим епізодам манії чи депресії і незначною мірою відрізнявся від літію, ААП чи протисудомних засобів. Загальні переваги були несуттєво вищими при манії, ніж при біполярній депресії [17]. Важливо, що препарат починає діяти на 4–5-й день [18] — це дуже швидке настання ефекту. При призначенні вальпроату загальна ефективність порівняно з плацебо є значно вищою (відношення ризиків 2,05) [19].

Порівняння реальної ефективності терапії свідчить про те, що використання ААП без СН пов'язане з підвищеним ризиком госпіталізації, причому кветіапін і оланзапін асоціювалися з найвищою вірогідністю [20]. Потенційну цінність ААП також обмежує ймовірність збільшення маси тіла, розвитку цукрового діабету 2-го типу та інших ознак метаболічного синдрому (гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія). Ще одне дослідження свідчить про те, що найнижчі ризики повторної госпіталізації спостерігалися на фоні комбінованої терапії оланзапіном і вальпроатом або оланзапіном і літієм порівняно з монотерапією літієм (скориговане відношення ризиків 0,76) [21].

Змішані стани та супутні захворювання

У рекомендаціях CANMAT вальпроат розглядається як препарат першого вибору для лікування пацієнтів зі змішаною манією та другого вибору — при змішаній депресії та змішаних епізодах. У рекомендаціях WFSBP і CINP вальпроат є лікарським засобом третього вибору для терапії хворих зі змішаною манією [8, 22] та змішаними епізодами. Окрім вальпроату, можуть стати в пригоді також арипіпразол та оланзапін.

У ретроспективному дослідженні (n=102) було продемонстровано позитивні результати лікування вальпроатом у разі поєднання обсесивно-компульсивного розладу

особистості і БР [23]. У рандомізованому клінічному дослідженні вальпроат перевершив літій щодо зменшення вживання алкоголю [24]. Вальпроат та ламотриджин називають кращими засобами при БР на фоні вживання алкоголю, психостимуляторів, тютюну, опіоїдів та канабісу [25]. Водночас літій та кветіапін можуть бути неефективними в цій популяції [26]. Так, у 3 проспективних дослідженнях (n=101; 336 та 442) було продемонстровано, що перебіг захворювання зі швидкою зміною фазових станів є прогностичним фактором поганої відповіді на застосування літію [27–29], але не вальпроату (в одному з них) [27]. Є дані й щодо індивідуальних психологічних особливостей. Так, у пацієнтів, у яких було зафіксовано відповідь на вальпроат, були значно вищими бали за показниками пошуку новизни та уникнення шкоди (p=0,003 і 0,004 відповідно) і нижчим — у наполегливості (p=0,006) за Опитувальником структури темпераменту та характеру (Temperament and Character Inventory), порівняно з особами, що не відповіли на нього [30].

Таким чином, призначення вальпроату є більш доцільним при гострій манії, ніж при депресії. Під час підтримувальної фази препарат може бути більш прийнятним вибором за наявності великої кількості попередніх епізодів зміни настрою/госпіталізації, інших психіатричних супутніх захворювань.

□

Список використаної літератури

1. Cheng C.M., Chang W.H., Lin Y.T. et al.; TSBPN Bipolar Taskforce (2023) Taiwan consensus on biological treatment of bipolar disorder during the acute, maintenance, and mixed phases: The 2022 update. Asian J. Psychiatr., 24(82): 103480.
2. Jamison K.R. (2011) Great wits and madness: more near allied? Br. J. Psychiatr., 199(5): 351–352.
3. Pacchiarotti I., Bond D.J., Baldessarini R.J. et al. (2013) The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. Am. J. Psychiatr., 170: 1249–1262.
4. Buoli M., Gattoni E., Collantoni E. et al. (2021) Factors influencing lithium versus valproate prescription preference in the maintenance treatment of bipolar patients: a report from the Italian Early Career Psychiatrists (SOPSI-GG). Int. J. Psychiatr. Clin. Pract., 25(1): 82–89.
5. Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2003) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. World J. Biol. Psychiatr., 4(1): 5–13.
6. Yatham L.N., Chakrabarty T., Bond D.J. et al. (2021) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. Bipolar. Disord., 23(8): 767–788.
7. Goodwin G.M., Haddad P.M., Ferrier I.N. et al. (2016) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J. Psychopharmacol., 30(6): 495–553.
8. Fountoulakis K.N., Yatham L., Grunze H. et al. (2017) The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. Int. J. Neuropsychopharmacol., 20(2): 121–179.
9. Macritchie K., Geddes J.R., Scott J. et al. (2003) Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. Cochrane Database Syst. Rev., 1: CD004052.
10. Jochim J., Rifkin-Zybutz R.P., Geddes J., Cipriani A. (2019) Valproate for acute mania. Cochrane Database Syst. Rev., 10: CD004052.
11. Crapanzano C., Casolaro I., Amendola C., Damiani S. (2019) Lithium and Valproate in Bipolar Disorder: From International Evidence-based Guidelines to Clinical Predictors. Clin. Psychopharmacol. Neurosci., 20(3): 403–414.
12. Gao K., Arnold J.G., Prihoda T.J. et al. (2020) Sequential Multiple Assignment Randomized Treatment (SMART) for Bipolar Disorder at Any Phase of Illness and at least Mild Symptom Severity. Psychopharmacol. Bull., 50(2): 8–25.
13. Wingård L., Brandt L., Bodén R. et al. (2019) Monotherapy vs. combination therapy for post mania maintenance treatment: A population based cohort study. Eur. Neuropsychopharmacol., 29(6): 691–700.
14. Malhi G.S., Bell E., Bassett D. et al. (2022) An Evidence-Based Perspective on The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines. Australas Psychiatry, 30(4): 447–451.
15. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2010) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry. 2010;11:81–109.
16. Baldessarini R.J., Vázquez G.H., Tondo L. (2020) Bipolar depression: a major unsolved challenge. Int. J. Bipolar Disord., 8(1): 1.
17. Yee C.S., Vázquez G.H., Hawken E.R. et al. (2021) Long-Term Treatment of Bipolar Disorder with Valproate: Updated Systematic Review and Meta-analyses. Harv. Rev. Psychiatry, 29(3): 188–195.
18. Hirschfeld R.M., Baker J.D., Wozniak P. et al. (2003) The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. J. Clin. Psychiatry, 64(7): 841–846.
19. Jochim J., Rifkin-Zybutz R.P., Geddes J., Cipriani A. (2019) Valproate for acute mania. Cochrane Database Syst. Rev., 10(10): CD004052.
20. Holm M., Tanskanen A., Lähteenvuo M. et al. (2022) Comparative effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the prevention of hospitalization after lithium discontinuation in bipolar disorder. Eur. Neuropsychopharmacol., 61: 36–42.
21. Wingård L., Bodén R., Brandt L. et al. (2017) Reducing the rehospitalization risk after a manic episode: A population based cohort study of lithium, valproate, olanzapine, quetiapine and aripiprazole in monotherapy and combinations. J. Affect. Disord., 217: 16–23.
22. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al.; Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2018) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. World J. Biol. Psychiatry, 19(1): 2–58.
23. Lee J., Baek J.H., Lee D. et al. (2020) Defining phenotypes of long-term lithium and valproate response, including combination therapy: a modified application of the Alda scale in patients with bipolar disorders. Int. J. Bipolar. Disord., 8: 36.
24. Naglich A., Adinoff B., Brown E.S. (2017) Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder with Comorbid Alcohol Use Disorder. CNS Drugs, 31(8): 665–674.
25. Coles A.S., Sasiadek J., George T.P. (2019) Pharmacotherapies for co-occurring substance use and bipolar disorders: A systematic review. Bipolar Disord., 21(7): 595–610.
26. Murthy P., Mahadevan J., Chand P.K. (2019) Treatment of substance use disorders with co-occurring severe mental health disorders. Curr. Opin Psychiatry, 32(4): 293–299.
27. Calabrese J.R., Woyshville M.J., Kimmel S.E., Rapport D.J. (1993) Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. J. Clin. Psychopharmacol., 13: 280–283.
28. Pfennig A., Schlattmann P., Alda M. et al. (2010) Influence of atypical features on the quality of prophylactic effectiveness of long-term lithium treatment in bipolar disorders. Bipolar Disord., 12: 390–396.
29. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. (1998) Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospec-tive study of 402 patients at a lithium clinic. Am. J. Psychiatry, 155: 30–35.
30. Akbarzadeh F., Zolfaghari M., Fayyazi Bordbar M.R. et al. (2022) Personality profile and therapeutic response to lithium carbonate and sodium valproate in mania with psychotic features. Int. Clin. Psychopharmacol., 37(2): 54–59.

Нейромідин®

Іпідакрин

Нервові волокна відновлюються

РЕГЕНЕРАЦІЯ
РЕІННЕРВАЦІЯ
РЕАБІЛІТАЦІЯ

В призначеннях неврологів
№1*
серед іпідакринів

Нейромідин® з подвійним патогенетичним механізмом дії[1-3]:

- прискорює відновлення уражених корінців та нервів;
- стимулює проведення нервового імпульсу;
- знижує інтенсивність больового синдрому.

*Джероло: Proxima, Rx test, Q1-3 2022 data

1. Дамулін І.В., Живолупов С.А. зі співавт. (2016) Нейромідин у клінічній практиці. 2-ге вид., перероб. і доп. М.: ТОВ «Медичне інформаційне агентство», 60 с.
2. Живолупов С.А., Самарцев І.М. (2010) Центральні механізми терапевтичної ефективності нейромідину в лікуванні травматичних уражень периферичної нервової системи. Журнал неврології та психіатрії ім. С.С. Корсакова, 110(3): 25–30.
3. Самарцев І.М., Живолупов С.А., Воробйова М.М., Паршин М.С., Нажмудінов Р.З. (2010) Оптимізація диференціальної діагностики та терапії вертеброгенної шийної радикулопатії (дослідження ШЕРПА). Журнал неврології та психіатрії ім. С.С. Корсакова, 120(9): 37–46.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОМІДИН® (NEIROMIDIN)
Діюча речовина. Іпідакрину гідрохлорид. Нейромідин® 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій: 1 мл розчину для ін'єкцій (одна ампула) містить 5 мг іпідакрину гідрохлориду в перерахуванні на безводну речовину; Нейромідин® 15 мг/мл, розчин для ін'єкцій: 1 мл розчину для ін'єкцій (одна ампула) містить 15 мг іпідакрину гідрохлориду в перерахуванні на безводну речовину. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Інші засоби, що діють на нервову систему, парасимпатоміметики, антихолінестеразні засоби. Код АТХ N07AA. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи: моно- і полінейропатія, полірадикулопатії, міастенія та міастенічний синдром різної етіології; захворювання центральної нервової системи (ЦНС): бульбарні паралічі і парези; відновний період органічних уражень ЦНС, які супроводжуються руховими порушеннями. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іпідакрину, епілепсія, екстрапірамідні порушення з гіперкінезами, стенокардія, виражена брадикардія, бронхіальна астма, вестибулярні розлади, механічна непрохідність кишечнику й сечовивідних шляхів, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення, період вагітності та годування грудьми. **Побічні реакції.** Порушення з боку серцевої діяльності: підсилене серцебиття, брадикардія. Порушення з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість (після приймання високих доз). Порушення з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння: підсилене відділення секрету бронхів, бронхоспазм. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: підсилене слиновиділення, нудота; після застосування високих доз – блювання. Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: підсилене потовиділення; алергічні реакції, зокрема висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. Порушення з боку репродуктивної системи: підвищення тонусу матки. Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканини: м'язові судоми (при застосуванні високих доз.) Загальні порушення та реакції в місці введення: слабкість (після застосування високих доз). (Розділ скорочено, для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.) **Фармакологічні властивості.** Фармакологічна дія препарату Нейромідин® грунтується на комбінації двох механізмів дії: блокада калієвих каналів мембрани нейронів і м'язових клітин; оборотне інгібування холінестерази в синапсах. Нейромідин® посилює дію на гладкі м'язи не лише ацетилхоліну, але й адреналіну, серотоніну, гістаміну та окситоцину. Нейромідин® проявляє такі виражені фармакологічні ефекти: відновлює і стимулює проведення імпульсу в нервовій системі та нервово-м'язову передачу; посилює скорочуваність гладком'язових органів під впливом усіх антагоністів ацетилхолінових, адреналінових, серотонінових, гістамінових і окситоцинових рецепторів, за винятком калію хлориду; поліпшує пам'ять, гальмує прогредієнтний розвиток деменції; відновлює проведення імпульсу в периферичній нервовій системі, порушеного внаслідок впливу різних чинників, таких як травма, запалення, дія місцевих анестетиків, деяких антибіотиків, калію хлориду, токсинів тощо; помірно стимулює ЦНС в комбінації з проявами окремих седативних ефектів; проявляє аналгетичний ефект; проявляє антиаритмічний ефект. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Олайнфарм»/JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: вул. Рупніцу, 5, Олайне LV-2114, Латвія/5 Rupnicu Street, Olaine LV-2114, Latvia.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОМІДИН® (NEIROMIDIN)
Діюча речовина. Іпідакрин. 1 таблетка містить іпідакрину гідрохлориду 20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інші засоби, що діють на нервову систему, парасимпатоміметики, антихолінестеразні засоби. Код АТХ N07A A. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи (нейропатії, невріти, поліневріти й полінейропатії, мієлополірадикуловневрити), міастенія та міастенічний синдром різної етіології; бульбарні паралічі й парези; порушення пам'яті різної етіології (хвороба Альцгеймера та інші форми старечого порушення розумової діяльності); затримка розумового розвитку в дітей, відновлювальний період органічних уражень ЦНС, що супроводжуються руховими порушеннями; у комплексній терапії розсіяного склерозу та інших форм демієлінізуючих захворювань нервової системи; атонія кишечнику. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іпідакрину та до інших компонентів препарату, епілепсія, екстрапірамідні порушення з гіперкінезами, стенокардія, виражена брадикардія, бронхіальна астма, вестибулярні розлади, механічна непрохідність кишечнику й сечовивідних шляхів, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення, період вагітності та годування грудьми. **Побічні реакції**. З боку серця: часто – серцебиття, брадикардія, біль за грудиною. З боку нервової системи: нечасто (після використання високих доз) – запаморочення, головний біль, сонливість, загальна слабкість, м'язові судоми. З боку дихальної системи, органів грудної клітки й середостіння: нечасто – підвищення відділення бронхіального секрету, бронхоспазм. З боку шлунково-кишкового тракту: часто – слиновиділення, нудота. З боку шкіри й підшкірних тканин: часто – посилене потовиділення, нечасто – після прийому високих доз можливі алергічні реакції, зокрема кропив'янка, ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання. З боку репродуктивної системи: підвищення тонусу матки. (Розділ скорочено, для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.) **Фармакологічні властивості.** Нейромідин® – це препарат, що має біологічно вигідну комбінацію двох молекулярних ефектів: блокади калієвої проникності мембрани та інгібування холінестерази. При цьому блокада калієвої проникності мембрани відіграє вирішальну роль. Нейромідин® посилює вплив ацетилхоліну, адреналіну, серотоніну, гістаміну, окситоцину на гладкі м'язи. Нейромідин® проявляє такі виражені фармакологічні ефекти: стимуляція і відновлення нервово-м'язової передачі; відновлення проведення імпульсу в периферичній нервовій системі після її блокади різними агентами (травма, запалення, дія місцевих анестетиків, деяких антибіотиків, калію хлориду, токсинів тощо); посилення скорочуваності гладком'язових органів; специфічна помірна стимуляція ЦНС з окремими проявами седативного ефекту; покращення пам'яті та здатності до навчання; аналгетичний ефект. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Олайнфарм»/JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: вул. Рупніцу, 5, Олайне LV-2114, Латвія/5 Rupnicu Street, Olaine LV-2114, Latvia.

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених виняткова для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або в якості індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.
Якщо виникла підозра на побічні реакції, із запитаннями щодо якості та помилок під час застосування лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що стосуються викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: вул. Сімферопольська, 13, кабінет 211, м. Київ 02096, Україна; тел.: +380 (93) 631-22-96, ел. пошта: dmytro.savchenko@insuvia.com.
Запитання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте за адресою:

Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», просп. В. Лобановського, 119х, офіс 34, м. Київ, 03039.

Neiromidin30122022UA

OlainFarm

УДК 159.944.4+616.892.32 DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.240823

Стрес, цереброваскулярна патологія та судинна деменція: від різноманіття шляхів патогенезу — до мультимодальної фармакотерапії

С.Г. Бурчинський, В.О. Холін

Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна

Анотація. У статті описано вплив хронічного стресу на розвиток психосоматичної, цереброваскулярної патології, неврозів, порушень мозкового кровообігу, хронічної ішемії головного мозку. Тривалий спазм мозкових судин, мікроциркуляторні порушення та ендотеліальна дисфункція лежать в основі розвитку когнітивної дисфункції і найбільш тяжкої її форми — судинної деменції. Наведено основні групи симптомів, особливості клінічного перебігу та базові положення, що лежать в основі вибору фармакотерапії при судинній деменції. Серед нечисленного арсеналу препаратів — прямих активаторів холінергічних процесів у центральній нервовій системі особливу увагу як інструмент комплексної мультимодальної холінергічної та мембранопротекторної терапії викликає іпідакрин (Нейромідин®). В основі дії препарату — своєрідна фармакологічна комбінація — блокада калієвих мембранних каналів та інгібування ацетилхолінестерази. Нейромідин® чинить комплексну полікомпонентну дію щодо проведення збудження в холінергічних синапсах центральної нервової системи. Подальше накопичення досвіду застосування цього препарату при деменції різного генезу, зокрема судинній деменції, дозволить уточнити клініко-фармакологічний спектр ефективності зазначеного препарату та розширити практичну сферу його застосування, особливо в умовах дії хронічного стресу, що став сьогодні одним із провідних факторів розвитку багатьох форм цереброваскулярної патології.

Ключові слова: стрес, цереброваскулярна патологія, судинна деменція, Нейромідин®.

Вплив хронічного стресу на організм та його роль у розвитку різних форм патології сьогодні є однією з провідних проблем сучасного суспільства як у медичному, так і в медико-соціальному плані, що безпосередньо торкається сфери професійної діяльності різних фахівців — неврологів, кардіологів, гастроентерологів, пульмонологів, ендокринологів, психіатрів, а також лікарів-інтерністів широкого профілю, в тому числі сімейних лікарів. Особливе місце приділяють впливу хронічного стресу в патогенезі так званих хвороб цивілізації — психосоматичної та цереброваскулярної патології (ЦВП), а також неврозів [1–3]. Поєднує зазначені форми патології первинність ураження центральної нервової системи (ЦНС) на всіх рівнях структурно-функціональної організації головного мозку — від молекулярного до системного з подальшим розвитком дисрегуляції внутрішніх органів, центрального та периферичного кровообігу.

Щодо ЦВП, то саме впливу хронічного стресу на патогенез цих захворювань приділяється недостатньо уваги порівняно з роллю атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, способу життя, спадковості тощо. Разом з тим стрес, особливо хронічний, є одним із ключових чинників розвитку різних форм порушень мозкового кровообігу. При цьому важливо підкреслити, що більшість (до 90%) випадків судинних захворювань ЦНС належить саме до хронічних порушень мозкового кровообігу або хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ).

Тривалий спазм мозкових судин, мікроциркуляторні порушення та ендотеліальна дисфункція лежать в основі одного з провідних клінічних синдромів при ХІГМ — когнітивної дисфункції і найбільш тяжкої її форми — судинної деменції (СД).

СД становить близько 20% усіх випадків деменції у світі [4] і є 2-ю за частотою причиною розвитку слабоумства після хвороби Альцгеймера (ХА). Тривалість життя при СД суттєво нижча, ніж навіть при ХА: $^{2}/_{3}$ хворих на СД помирають протягом 3 років після встановлення діагнозу [5].

Необхідно підкреслити, що в Україні саме СД є найбільш поширеною формою деменції — на її частку припадає 42% усіх випадків [6], що пов'язане з високою частотою ЦВП та меншою тривалістю життя порівняно з розвиненими країнами, тобто значна частина населення України просто не доживає до віку маніфестації ХА. При цьому темпи зростання захворюваності на СД також вельми вражають — в середньому на 40% за 5 років [4], хоча слід зазначити, що в досить значній кількості випадків при СД виявляють тією чи іншою мірою і нейродегенеративний компонент, тому в клінічній практиці нерідко відмічають не ізольовані судинні, а змішані форми деменції [5]. Саме тому судинні когнітивні порушення на фоні церебрального атеросклерозу та/або артеріальної гіпертензії привертають до себе особливу увагу з точки зору профілактики їх прогресування до рівня СД, що є сьогодні однією з провідних медико-соціальних задач [7, 8].

Таким чином, актуальність проблеми СД визначається як її поширеністю, так і соціально-економічними наслідками для суспільства, оскільки це захворювання без відповідного лікування досить швидко призводить до інвалідизації хворих.

Слід зазначити, що хронічний стрес є важливим чинником розвитку СД, але безпосередніми етіологічними факторами розвитку цієї патології є інсульт та ХІГМ, а провідними факторами ризику при цьому виступають артеріальна гіпертензія та атеросклероз судин головного мозку [3, 6]. При цьому постінсультна деменція характери-

зується досить швидким розвитком, а в результаті хронічного порушення мозкового кровообігу і дисциркуляторної енцефалопатії виникає, як правило, так звана мультиінфарктна деменція (переважно при формуванні вогнищ інфаркту на кірковому рівні) або субкортикальна деменція (при ураженні головного мозку та підкіркових ядер). Важливим патогенетичним механізмом розвитку дементних проявів є роз'єднання кіркових та підкіркових структур внаслідок ураження відповідних провідних шляхів.

Клінічно СД характеризується двома основними групами симптомів: когнітивними та вогнищевими неврологічними порушеннями. Типові когнітивні розлади виявляють у вигляді ослаблення пам'яті, порушення уваги, психомоторної загальмованості, іноді разом із різними формами афазії. Неврологічні симптоми визначаються пірамідним, псевдобульбарним, мозочковим синдромами. Часто відзначають супутні афективні розлади у вигляді депресії різного ступеня вираженості [9, 10].

Для клінічного перебігу СД характерне чергування періодів прогресування та стабілізації стану. Саме остання обставина в поєднанні з наявністю неврологічної симптоматики є основним диференційно-діагностичним критерієм, що дозволяє відокремити судинні форми деменції від ХА. Для останньої, як відомо, типовий неухильно прогресуючий, прогредієнтний перебіг з домінуванням когнітивних, афективних, а пізніше — і психотичних проявів.

Своєчасна комплексна фармакотерапія є запорукою успіху лікувальної стратегії при СД, оскільки саме на початкових стадіях захворювання шанси на ефективну корекцію клінічної симптоматики та суттєве гальмування розвитку тяжких порушень функцій головного мозку значно вищі.

У фармакотерапії СД можна виділити 4 важливі складові:

1) антигіпертензивна терапія;

2) антикоагулянтна та антитромботична терапія;

3) нейрометаболічна та нейромедіаторна нейропротекторна терапія;

4) психотропна терапія, спрямована на корекцію супутніх афективних та поведінкових розладів.

Перші дві зі згаданих складових спрямовані на боротьбу з факторами ризику розвитку ішемії головного мозку та формування вогнищевих інфарктів — підвищеними артеріальним тиском та тромбоутворенням. Схеми застосування відповідних засобів досить добре розроблені [8, 11]. Також широко використовують схеми призначення психотропних засобів — антидепресантів та нейролептиків — у лікуванні афективної та поведінкової симптоматики [12]. Разом з тим стратегія адекватної нейрометаболічної та нейромедіаторної терапії — нейропротекції, особливо щодо холінергічних нейронів — основної мішені нейрональної дегенерації та патогенетичної основи когнітивної дисфункції та синдрому недоумства — в цілому залишається недостатньо розробленою. Багато в чому це пов'язано, на відміну від ХА, з недооцінкою ролі ураження холінергічної медіації в патогенезі СД, а також з нерідкісним розглядом СД у руслі традиційного ангіоневрологічного підходу з акцентом на антигіпертензивній та вазотропній фармакотерапії.

Разом з тим на сьогодні вже є аксіомами три базові положення, що лежать в основі вибору відповідного інструменту холінергічної терапії при СД:

1) пріоритетність зниження холінергічних процесів у механізмах старіння нейромедіаторних систем та ЦНС у цілому;

2) визнання важливості холінергічної дисфункції в ішемічному ушкодженні нейрональних структур;

3) значення іонних мембранних механізмів у холінергічній нейрональній дегенерації [5, 13–16].

Відомо, що холінергічні нейрони є ланкою нейромедіації, найбільш чутливою як до вікових змін, так і до ішемії [16], і що саме холінергічна недостатність є пусковим механізмом нейромедіаторного дисбалансу в ЦНС і вторинного залучення моноамінергічних, глутаматергічної та пептидергічних систем у патогенезі когнітивної дисфункції, а також основою подальшого прогресування когнітивного дефіциту [5]. Стосовно СД ураження холінергічних нейронів внаслідок ХІГМ відмічають на всіх рівнях структурно-функціональної організації ЦНС, але насамперед — на рівні біосинтезу ацетилхоліну (АХ) (зниження активності ферменту холінацетилтрансферази) на тлі активації ферменту катаболізму АХ — ацетилхолінестерази (АХЕ), що служить ключовим фактором розвитку холінергічної нейродегенерації [17, 18]. Провідну роль у згаданій нейродегенерації відіграє зниження активності ацетилхолінзалежного біосинтезу мембранних фосфоліпідів, що призводить до порушення структурно-функціональних характеристик нейрональних мембран, їх проникності для іонів Na^+, K^+ та Ca^{2+}, активації вільнорадикальних процесів та реакцій апоптозу [18, 19].

Таким чином, стає очевидним, що в рамках реалізації стратегії нейропротекції при СД основне місце має належати специфічній холінергічній фармакотерапії, спрямованій на запобігання формуванню згаданих нейромедіаторних (системних) та нейрональних (клітинних) порушень, пов'язаних з дефіцитом АХ.

Однією з найбільш популярних лікувальних стратегій такого роду наразі є застосування селективних інгібіторів АХЕ (іАХЕ) (донепезил, ривастигмін, галантамін). Незважаючи на значну клінічну ефективність у ряді випадків, вони мають досить широкий перелік потенційно небезпечних побічних ефектів (психопатологічні розлади, порушення провідності міокарда, аритмія, інсомнія, порушення функції шлунково-кишкового тракту та ін.) [20], що суттєво обмежує можливості їх застосування у пацієнтів похилого та старечого віку, особливо за наявності супутньої патології. Крім того, на відміну від ХА, саме у фармакотерапії СД іАХЕ виявляються набагато менш ефективними [21, 22]. До того ж іАХЕ мають досить вузький механізм дії, що не дозволяє говорити про них як про нейропротектори у класичному розумінні цього терміну.

У результаті серед нечисленного арсеналу препаратів — прямих активаторів холінергічних процесів у ЦНС особливу увагу як інструмент комплексної мультимодальної холінергічної та мембранопротекторної терапії викликає іпідакрин (Нейромідин®).

Нейромідин® — препарат із групи похідних амінопіридину. Це єдиний препарат, який діє на всі ланки в ланцюзі процесів, що забезпечують проведення збудження в ЦНС, і при цьому активно проникає через гематоенцефалічний бар'єр. До того ж він безпечний при тривалому застосуванні. Спектр його фармакологічної активності характеризується наявністю унікальної комплексної дії, виключно важливої з погляду фармакотерапії сенільної деменції [23, 24].

В основі дії препарату Нейромідин® — своєрідна фармакологічна комбінація — блокада калієвих мембранних каналів та інгібування АХЕ.

Як відомо, іони K^+ відіграють провідну роль у реалізації процесу збудження. Після досягнення деполяриза-

ції мембрани посилюється транспорт іонів K^+ з клітини назовні і, тим самим, забезпечується процес реполяризації. Таким чином, при блокаді калієвих каналів під дією препарату значно подовжується тривалість потенціалу дії (за рахунок реполяризаційної фази) і, відповідно, активації іннервованих клітин. До того ж Нейромідин® має вибіркову селективність щодо калієвих каналів, а саме: впливає на затриманий калієвий тік, до того ж його блокувальна дія характеризується значною тривалістю, в той час як, наприклад, 4-амінопіридин блокує різні типи калієвих каналів, причому цей ефект є нестійким та швидкоплинним. Нейромідин® також, хоча й значно меншою мірою, інгібує і натрієву проникність мембрани, з чим, можливо, пов'язані наявні у цього засобу деякі седативні та анальгезивні властивості, які доповнюють і розширюють фармакологічний спектр дії препарату.

Інший провідний ефект препарату Нейромідин® — пригнічення активності АХЕ. Сила антиацетилхолінестеразної дії препарату *in vitro* може бути зіставною з найпотужнішими антиацетилхолінестеразними засобами — фізостигміном та неостигміном. Але *in vivo* ця активність препарату Нейромідин® значно нижча, ніж у зазначених засобів, завдяки особливостям його впливу на фермент, а саме реакції не з активним центром молекули АХЕ, як у фізостигміну, а з ферментсубстратним комплексом. При цьому сила антиацетилхолінестеразного ефекту препарату є цілком достатньою для реалізації клінічно значущої антиацетилхолінестеразної дії, але можливість розвитку небажаних побічних проявів та ризику передозування значно знижується.

Крім того, дуже важливою властивістю препарату Нейромідин® є його виражений інгібуючий вплив щодо іншого ацетилхолінруйнівного ферменту — бутирилхолінестерази (БХЕ) [24]. Якщо в нормі цей фермент бере участь у регуляції обміну АХ в головному мозку незначною мірою, то при деменції відзначають майже двократне підвищення його концентрації в ЦНС. За сучасними уявленнями, БХЕ відіграє важливу роль у формуванні сенільних амілоїдних бляшок — основного нейроморфологічного субстрату ХА, а лікувальну стратегію, спрямовану на блокаду активності БХЕ, розглядають як один із найперспективніших напрямків фармакотерапії ХА та інших форм деменції.

Наразі дедалі більше стверджується думка, що недостатня ефективність іАХЕ як групи лікарських засобів при різних формах деменції та значна кількість «non-responders» у багатьох випадках пояснюються недостатністю інгібування лише АХЕ для прояву клінічно значущої дії, особливо на пізніших стадіях дементного процесу, коли різко зростає роль БХЕ у процесах нейродегенерації [20].

Нарешті Нейромідин® чинить комплексний модулюючий вплив і на постсинаптичні М-холінорецептори як через підвищення активності синаптичної концентрації АХ і, відповідно, стимуляцію рецепторного зв'язування, так і шляхом мембранного компонента дії — збільшуючи тривалість потенціалу на нейрональній постсинаптичній мембрані [17, 25].

У результаті Нейромідин® виявляє унікальний комплексний синаптичний ефект, а саме: 1) активує пресинаптичну ланку; 2) збільшує викид медіатора (АХ) в синаптичну щілину; 3) зменшує руйнування медіатора під впливом АХЕ; 4) підвищує активність постсинаптичних структур [23].

Однак ефекти препарату Нейромідин® не обмежуються лише холінергічною нейромедіацією. Доведено, що внаслідок дії цього препарату відзначається інгібування зворотного захоплення дофаміну та серотоніну [25], тобто властивість, притаманна антидепресантам. Можливо, з цим механізмом пов'язане деяке зменшення вираженості депресивної симптоматики, що є частим при СД, під впливом препарату Нейромідин®. І, хоча роль інших нейротрансмітерних систем (крім холінергічної) у патогенезі когнітивної недостатності та поведінкових порушень при деменції залишається недостатньо з'ясованою, очевидно, що нейромедіаторний дисбаланс, що виникає при цій патології, робить свій внесок, зокрема, в симптоматику СД, враховуючи значення дофаміну, серотоніну та інших медіаторів у забезпеченні когнітивних функцій. Тому застосування лікарських засобів, що чинять комплексний політропний вплив на нейромедіаторні системи головного мозку, є реальною перспективою оптимізації лікувальної стратегії при деменції різного генезу.

Таким чином, стає зрозумілим, що, незважаючи на формальне віднесення іпідакрину (Нейромідин®) до групи іАХЕ, власне антиацетилхолінестеразна дія є лише одним із компонентів комплексної нейропротекторної та когнітивної дії цього препарату.

В експерименті при використанні різних моделей амнезії Нейромідин® виявив виражені антиамнестичні властивості, сприятливий вплив як на первинний процес навчання, так і на збереження отриманих навичок, причому більшою мірою ця дія була виражена у старих тварин [24]. Ця обставина підкреслює наявність у препарату Нейромідин® впливу саме на фундаментальні механізми вікових порушень вищих психічних функцій, що є основою подальшого розвитку деменції.

Клінічні випробування зазначеного препарату при деменції різного генезу підтвердили теоретичне обґрунтування його ефективності. Так, при курсовому застосуванні цього засобу (від 4 міс до 1 року) спочатку фіксується гальмування прогресування захворювання; потім відзначають ознаки відновлення мнестичних функцій, особливо оперативної пам'яті, яка найбільше страждає при старінні та деменції, а також поліпшення здатності до самообслуговування та підвищення спонтанної активності; меншою мірою, але також достовірно покращуються мовні функції [26–28]. Ознаки клінічного поліпшення, за оцінками із застосуванням різних психометричних шкал (Шкала загального клінічного ураження/Clinical global impression scale, Шкала оцінки хвороби Альцгеймера — когнітивна підшкала/Disease Assessment Scale — Cognitive Subscale, Коротка шкала оцінки психічного статусу/Mini-Mental State examination, Шкала соціального самоконтролю/Self-Monitoring Scale та ін.) відмічають вже через 2–3 міс після прийому препарату. При цьому виявляють чітку дозозалежну дію: найвища ефективність препарату Нейромідин® досягається при його застосуванні у вищих дозах — 80 мг на добу, менш виражена — у дозі 40 мг на добу. Особливо актуальним видається сприятливий вплив тривалого прийому препарату (до 1 року і більше) на темпи прогресування синдрому слабоумства, які в даному випадку суттєво сповільнювалися [25].

Зазначимо, що ефективність терапії препаратом Нейромідин® при зіставних за вираженістю клінічних проявах слабоумства вища у хворих на СД порівняно з ХА [24]. На сучасному рівні розвитку неврології та психіатрії навіть мінімальна корекція психічного статусу таких хворих є суттєвим позитивом фармакотерапії, яка проводиться [26].

З практичної точки зору, дуже актуальним є відокремлення ефектів препарату Нейромідин® від класичних іАХЕ. Головними його перевагами у клініко-фармакологічному плані можна назвати такі:

1. Наявність універсального нейронального механізму дії — впливу на калієву проникність мембрани, що зумовлює можливість спрямованої регуляції різноманітних медіаторних процесів.

2. Полісинаптична дія, тобто вплив як на пре-, так і на постинаптичну ланки передачі імпульсу.

3. Реалізація фармакологічних ефектів шляхом фізіологічних, природних механізмів корекції нейрональних порушень.

4. Вплив у терапевтичних дозах лише на ослаблені або пригнічені функції нервової системи.

5. Здатність посилювати провідність нервового волокна, тобто наявність антиблокувального ефекту.

6. Наявність, завдяки вищезазначеним властивостям, відсутнім у типових іАХЕ, значно ширшого терапевтичного спектра і, зокрема, включення в нього таких захворювань, як інсульт, черепно-мозкова травма, СД.

Таким чином, основою клініко-фармакологічних ефектів препарату Нейромідин® є комплексна політропна дія на процеси нервової регуляції в організмі, завдяки чому цей препарат не має аналогів серед інших нейротропних засобів.

Також важливо підкреслити, що Нейромідин® є вельми безпечним засобом, що добре переноситься хворими. Окремі побічні явища у вигляді збудження холінергічної системи (гіперсалівація, нудота, запаморочення) та алергічного висипу відмічають рідко і, як правило, не потребують відміни препарату, а лише корекції дози. Не слід призначати препарат при епілепсії, екстрапірамідних порушеннях, стенокардії, брадикардії, бронхіальній астмі, вестибулярних розладах, при загостренні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, у період вагітності та годування грудьми. У ретельних дослідженнях не виявлено будь-яких тератогенних, мутагенних, канцерогенних, алергізивних та імуномодулювальних властивостей препарату.

На фармацевтичному ринку України представлений препарат Нейромідин® виробництва АТ «Олайнфарм» (Латвія) у формі таблеток по 20 мг. Застосування препарату не викликає труднощів. На першому етапі лікування пацієнтів із СД I стадії Нейромідин® призначають у дозі 20–40 мг на добу (1–2 таблетки) у 2 прийоми. Залежно від клінічної ефективності рекомендоване подальше титрування дози до оптимальної терапевтичної шляхом щотижневого підвищення дози на 2 таблетки на добу, при цьому максимальна добова доза становить 200 мг на добу, хоча на практиці зазвичай застосовують курсові дози в межах 80–120 мг на добу. Тривалість курсу лікування становить від 4 міс до 1 року, залежно від ефективності і переносимості препарату. У межах зазначеного курсу можливі перерви в лікуванні протягом 1–2 міс.

На завершення необхідно ще раз підкреслити, що Нейромідин® чинить комплексну полікомпонентну дію щодо проведення збудження в холінергічних синапсах ЦНС. Подальше накопичення досвіду застосування цього препарату при деменції різного генезу, зокрема СД, дозволить уточнити клініко-фармакологічний спектр ефективності зазначеного препарату та розширити практичну сферу його застосування, особливо в умовах дії хронічного стресу, що став сьогодні одним із провідних факторів розвитку багатьох форм ЦВП.

□

Список використаної літератури

1. Бурчинский С.Г., Райченко Е.В., Шулькевич А.А. и др. (2020) Хронический стресс и «болезни цивилизации»: новые возможности фармакотерапии. Практикуючий лікар, 9(1): 58–64.
2. Коваленко І.В. (2010) Психосоматичні розлади: діагностика та лікування. Вінниця, 28 с.
3. Lindmark A.P. (2014) Anxiety Disorders. Psychopathological Syndromes in General Practice. N.Y., Owen Press, 64–92.
4. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. (2011) Сосудистая деменция. НейроNews, 2/1: 32–34.
5. Shanks M., Kivipelto M., Bullock R. et al. (2009) Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? Curr. Med. Res. Opin., 25: 2439–2446.
6. Мищенко Т.С. (2009) Деменция — это не нозологическая форма, а синдром. НейроNews, 2/1: 6–9.
7. Холін В.О., Бездітко Н.В., Пашковський В.І. та ін. (2018) Від нейропротекції до відновлення когнітивної функції — можливості поліпшення якості життя пацієнта з порушенням мозкового кровообігу. Здоров'я України, 4: 11–12.
8. Vascular Dementia: Current Concepts (1996) N.Y., Jonh Villey & Sons, 534 p.
9. Simpson S., Baldwin R.C., Jackson A. et al. (2000) Is the clinical expression of late-life depression influenced by brain changes? MRI subcortical neuroanatomical correlates of depresssive symptoms. Int. Psychogeriatr., 12: 425–434.
10. Wetterling V.T. (1996) Therapeutic strategies in vascular dementia. From polypragmatic to targeted intervention and research. Fortschritte der Medizin, 114: 445–450.
11. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Дмитрієва О.В. (2004) Судинна деменція. Мистецтво лікування, 5: 36–40.
12. Bryer S.A., Erne T., Sterneman R.H. (2013) Psychopathological symptoms in patients with vascular dementia and its pharmacological correction. Psychiat., Psychother. Psychol., 11: 68–82.
13. Бурчинський С.Г. (2010) Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії. Рац. фармакотер., 2: 30–33.
14. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. (2019) Роль холинергического дефицита в патогенезе психоневрологических заболеваний. Міжнар. неврол. журн., 3: 39–47.
15. Evans T.L. (2012) Cognitive enhancers: new sight on the old problem. Ann. Rev. Pharmacol. Pharmacother., 5: 34–50.
16. Leitner K. (2013) Vulnerability of cholinergic neurons under different pathological conditions: pharmacological and clinical perspectives. Ann. Rev. Exp. Clin. Neurotoxicol., 4: 115–137.
17. Бачинская Н.Ю., Копчак О.О. (2014) Холинергическая стратегия в терапии когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста. Міжнар. неврол. журн., 2: 84–92.
18. Rose T.J., Cummings P., Jones T.A. (2006) Acetylcholine. Brain Neurotransmission: from physiology — to clinics. Ettenboro Press, London, 165–230 p.
19. Hampel H.J., Mesulam M.-M., Cuell A.C. et al. (2018) The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain, 141: 92–108.
20. Farlow M.R. Cummings J.L. (2007) Effective pharmacological management of Alzheimer's disease. Amer. J. Med., 120: 388–397.
21. Amenta F., Di Tullio M.A., Tomassoni D. (2002) The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies. Clin. Exp. Hypertens., 24: 697–713.
22. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. (2001) Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Mech. Ageing Dev., 122: 2041–2055.
23. Бурчинський С.Г. (2002) Препарат Нейромідин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування. Ліки, 5–6: 37–42.
24. Лаврецкая Э.Ф. (2002) Нейромидин (амиридин): новый тип лекарственных препаратов — стимуляторов нервной и мышечной систем. Київ, 39 с.
25. Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С. и др. (2016) Нейромидин в клинической практике. МІА, 60 с.
26. Бурчинский С.Г., Демченко Е.В. (2016) Инновации в стратегии фармакотерапии ранних стадий когнитивных расстройств. Міжнар. неврол. журн., 6: 85–92.

27. Григорова И.А., Тесленко О.А., Новак А.С. (2018) Влияние Нейромидина на когнитивные функции и процессы нейропластичности при черепно-мозговой травме. Міжнар. неврол. журн., 5: 26–33.
28. Захаров В.В., Головкова М.С. (2009) Опыт применения Нейромидина в лечении сосудистых когнитивных нарушений. Ліки України, 2: 97–101.

Stress, cerebrovascular pathology and vascular dementia: from the diversity of pathogenesis — to multimodal pharmacotherapy

S.G. Burchinsky, V.O. Kholin

State Institution «Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. The article describes the impact of chronic stress on the development of psychosomatic, cerebrovascular pathology, neuroses, cerebral blood circulation disorders, and chronic cerebral ischemia. Long-term spasm of cerebral vessels, microcirculatory disturbances and endothelial dysfunction are at the root of the development of cognitive dysfunction and its most severe form — vascular dementia. The main groups of symptoms, features of the clinical course and basic provisions underlying the choice of pharmacotherapy in vascular dementia are presented. Among the small arsenal of drugs — direct activators of cholinergic processes in the central nervous system — ipidacrine (Neiromidin) draws special attention as a tool of complex multimodal cholinergic and membrane protective therapy. The basis of the drug's action is a peculiar pharmacological combination — blockade of potassium membrane channels and inhibition of acetylcholinesterase. Neiromidin exerts a complex multicomponent effect on conducting excitation in cholinergic synapses of the central nervous system. Further accumulation of experience in the use of this drug in dementia of various genesis, in particular vascular dementia, will allow clarifying the clinical and pharmacological spectrum of the effectiveness of this drug and expanding the practical scope of its use, especially under the conditions of chronic stress, which has become today one of the leading factors in the development of many forms of cerebrovascular pathology.

Key words: stress, cerebrovascular pathology, vascular dementia, Neiromidin.

Відомості про авторів:
Бурчинський Сергій Георгійович — кандидат медичних наук, завідувач відділу інформаційного аналізу ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна.
Холін Віктор Олександрович — кандидат медичних наук, вчений секретар ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:
Бурчинський Сергій Георгійович
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67
E-mail: bsg@geront.kiev.ua

Information about the authors:
Burchinsky Sergiy G. — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Information Analysis of SI «Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.
Kholin Viktor O. — Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary of SI «Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:
Sergiy Burchinsky
04114, Kyiv, Vyshgorodska str., 67
E-mail: bsg@geront.kiev.ua

Надійшла до редакції/Received: 08.03.2023
Прийнято до друку/Accepted: 13.03.2023

Прегабалін-Тева у лікуванні генералізованого тривожного розладу

Прегабалін-Тева 75 мг, № 28
Прегабалін-Тева 150 мг, № 28

Якість від Тева

Вироблено в ЄС

teva

Інформація про лікарський засіб РП № UA/13629/01/01, № UA/13629/01/02.
Для професійної діяльності медичних/фармацевтичних працівників.
Характеристики: капсули 75 мг – непрозорі капсули з кришечкою рожевого кольору та корпусом кольору слонової кістки зі штампом чорного кольору 75; капсули 150 мг – непрозорі капсули кольору слонової кістки зі штампом чорного кольору 150 на корпусі. Лікувальні властивості: протиепілептичні засоби, інші протиепілептичні засоби. Найбільш частими побічними реакціями є:назофарингіт, посилення апетиту, ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння, зниження лібідо, запаморочення, сонливість, головний біль, часто, атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, амнезія, погіршення пам'яті, розлади уваги, парестезія, гіпестезія, седація, порушення рівноваги, летаргія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертиго, фаринголарингеальний біль, блювання, м'язові спазми, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, спазми в ділянці шиї, еректильна дисфункція, імпотенція, периферичні набряки, набряк, порушення ходи, падіння, відчуття сп'яніння, незвичні відчуття, підвищена втомлюваність, збільшення маси тіла.
Для професійної діяльності медичних/фармацевтичних працівників.
КОНТАКТИ: ТОВ «Тева Україна», 02152, м. Київ, просп. П. Тичини, 1-В, поверх 9; 0-800-502-284.
CBG-UA-01035. Термін дії матеріалу – 06.04.2025.

УДК 616.89

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.241425

Прегабалін у початковому та підтримувальному лікуванні генералізованого тривожного розладу

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис»

Швидке (за кілька днів) настання ефекту відносно як соматичних, так і психічних проявів генералізованого тривожного розладу, включаючи біль, порушення сну, різноманітні симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, а також хороша переносимість та прихильність до лікування дозволяють застосовувати прегабалін в якості препарату для лікування генералізованого тривожного розладу. Завдяки передбачуваній лінійній фармакокінетиці, низькому потенціалу взаємодії з іншими ліками, незалежності від процесів метаболізму в печінці прегабалін є препаратом вибору при ризику поліпрагмазії, в осіб похилого віку (зі зниженням дози при нирковій недостатності), а також у комбінованій терапії. Доведена ефективність у профілактиці рецидивів при прийомі протягом 12 міс є основою для призначення тривалих курсів лікування.

Генералізований тривожний розлад (ГТР) — ментальний та поведінковий стан, що характеризується надмірним, неконтрольованим, часто ірраціональним і непропорційним занепокоєнням щоденними проблемами [1]. Пацієнти можуть не усвідомлювати надмірність своїх побоювань, але відчуття тривоги викликає у них дискомфорт. Для встановлення діагнозу ГТР необхідно, щоб надмірне занепокоєння (тривожне очікування) відмічалося більшу частину днів протягом принаймні 6 міс, тривога не піддавалася контролю та, крім того, були наявні не менше 3 із 6 соматичних та когнітивних симптомів.

Генералізований тривожний розлад 300.02 (F41.1) [7]

А. Надмірні тривога та занепокоєння (тривожне очікування), що спостерігалися більшу частину днів протягом принаймні 6 міс, щодо низки подій або діяльності (наприклад робота або успішність у школі).

Б. Труднощі з контролем хвилювання.

В. Тривога та занепокоєння пов'язані з трьома (або більше) із наступних 6 симптомів (щонайменше деякі з них виникали в більшу частину днів протягом останніх 6 міс) (у дітей досить одного симптому):

1. Неспокій, відчуття напруженості або нервозності.
2. Швидка втомлюваність.
3. Неможливість зосередитися або «пустота в голові».
4. Дратівливість.
5. Напруга м'язів.
6. Порушення сну (труднощі із засинанням або неспокійний сон, що не освіжає).

Г. Тривога, занепокоєння або фізичні симптоми спричиняють клінічно значущий дистрес або погіршення соціальної, професійної чи іншої важливої діяльності.

Д. Порушення не пов'язані з фізіологічним впливом екзогенної речовини (наприклад наркотиків, ліків) або іншим захворюванням (наприклад гіпертиреоз).

Е. Порушення не можна краще пояснити іншим медичним розладом (наприклад тривогою або занепокоєнням про напади паніки при панічному розладі, негативним ставленням при соціальному тривожному розладі (соціальна фобія), забрудненням або іншими нав'язливими ідеями при обсесивно-компульсивному розладі, відокремленням від значущої людини при тривожному розладі розлуки, нагадуванням про травматичні події при посттравматичному стресовому розладі, збільшенням маси тіла при нервовій анорексії, фізичними скаргами при соматичному розладі, недоліками зовнішнього вигляду при дисморфічному розладі тіла, наявністю серйозної хвороби при хворобливому тривожному розладі (іпохондрії), або змістом маячних переконань при шизофренії чи маячному розладі).

ГТР поширений серед пацієнтів із «незрозумілими» з медичної точки зору хронічним болем, порушенням травлення, сну, астенією, вегетативною дисфункцією [2]. Хворі можуть навіть зовсім не скаржитися на симптоми з боку психіки, які зазвичай розвиваються поступово протягом 5–10 років до встановлення діагнозу та призначення лікування [3].

Тривожні розлади у 1,7–1,8 раза частіше виникають у жінок, починаються в дитинстві, підлітковому або ранньому дорослому віці, досягають піку в середньому віці, а потім мають тенденцію до зменшення вираженості. Огляд результатів епідеміологічних досліджень у Європі показує, що поширеність протягом 12 міс становить 0,9–2,9%, а протягом життя — близько 2,8–6,2% [4]. Оцінка якості життя та рівень соціального функціонування за деякими даними нижчі у пацієнтів з ГТР, ніж з тяжкими соматичними захворюваннями [5]. Таким чином, тягар цього розладу є значним для людини та системи охорони здоров'я.

Більше того, психічні розлади в молодому віці пов'язані із підвищенням ризику розвитку хвороби Альцгеймера та інших видів у похилому, з більш раннім початком [6]. Такий висновок зроблено за даними поздовжнього дослідження 1,7 млн новозеландців протягом 30 років. При цьому, як зазначили автори, лікування психічних розладів у ранньому віці може згодом полегшити нейродегенеративні стани та покращити якість життя. Навпаки, помилкова або недостатня діагностика, що призводить до запізнілого або неналежного лікування, замикають свого роду хибне коло загострення наявної хвороби та розвитку нових [7]. Тож своєчасне розпізнавання та лікування ГТР спричиняє довгостроковий ефект, що виходить далеко за межі «душевного комфорту».

Пам'ятайте, що багато пацієнтів або не бажають висувати «психологічні» скарги, або їм важко обговорювати особисті проблеми [8].

Будьте уважними до невербальних ознак психологічного дистресу (почервоніння обличчя, утруднене або часте дихання, тахікардія, запаморочення або тремтіння, стрімкі однотипні рухи ніг, пальців рук, обкушування нігтів, балакучість).

Початок медикаментозного лікування ГТР

Традиційно фармакотерапію ГТР рекомендують починати із селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та неселективних інгібіторів зворотного захоплення моноамінів (НІЗЗМ) [9]. Але оскільки застосування прегабаліну теж має найвищий ступінь доказовості при ГТР [10] та добре переноситься [8], у деяких настановах його розглядають в якості препарату 1-ї лінії [11, 12].

Слідкуйте за доказовою базою інших класів ліків, оскільки багато пацієнтів не відповідають на лікування СІЗЗС або не переносять їх, але можуть реагувати на інші класи психотропних препаратів [8].

За кількістю досліджень та їхніх учасників, клінічною ефективністю та переносимістю прегабалін займає одну з найвищих сходинок серед засобів для лікування ГТР [9]. Так, при систематичному огляді та метааналізі досліджень понад двох десятків ліків відзначено дулоксетин (різниця середніх (mean difference — MD) –3,13; 95% довірчий інтервал (credible interval, ДІ) –4,13...–2,13), прегабалін (MD –2,79; 95% ДІ –3,69...–1,91), венлафаксин (MD –2,69; 95% ДІ –3,50...–1,89) та есциталопрам (MD –2,45; 95% ДІ –3,27...–1,63) [13]. Міртазапін, сертралін, флуоксетин, буспірон і агомелатин також виявилися ефективними, судячи із середнього зменшення кількості балів за Шкалою оцінки тривожності Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale — HAM-A) і добре переносилися, але висновки обмежені невеликими розмірами вибірок. Кветіапін чинив найбільший вплив на HAM-A (MD –3,60; 95% ДІ –4,83...–2,39), але зумовлював нижчу переносимість порівняно з плацебо. Так само пароксетин і бензодіазепіни були ефективними щодо балів за HAM-A, хоча гірше переносилися.

Ще один аналіз 55 подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) та 15 відкритих досліджень виявив, що прегабалін (стандартизована середня різниця (ССР) –0,55, 95% ДІ –0,92 до –0,18) і габапентин (ССР –0,92, 95% ДІ –1,32 до –0,52) були більш ефективними, ніж плацебо, у зниженні передопераційної тривоги [14].

Прегабалін (у дозі 150–600 мг) при ГТР був статистично значуще ефективнішим за плацебо у 7 подвійних сліпих багатоцентрових РКД, включаючи 6- та 12-місячне дослідження профілактики рецидивів, і таким же ефективним, як бензодіазепіни — у трьох, за HAM-A (рівень доказовості 1); порівняно з венлафаксином подовженого вивільнення (венлафаксином XR) він був більш ефективним в одному РКД та еквівалентним — в іншому [11]. У сукупності ці дослідження демонструють, що прегабалін є ефективним як для лікування гострих станів, так і для профілактики рецидивів. Проведено й чимало інших досліджень.

Вибір препарату 1-ї лінії

На жаль, «ідеального» засобу проти тривожних розладів (анксіолітика) не існує (табл. 1), тому на практиці доводиться обирати, орієнтуючись на клінічну ситуацію та потреби пацієнта.

Таблиця 1 Властивості гіпотетичного «ідеального» анксіолітика [15]

Ефективність	Переносимість
Покриває весь спектр симптомів та їх тяжкості	Застосування 1 раз на добу
Не залежить від віку, застосування інших психоактивних речовин (включаючи ліки)	Мінімальні побічні ефекти та потенціал взаємодії
Стосується як досягнення ремісії, так і профілактики рецидивів	Мінімальний вплив на денну активність
Швидкий початок дії та можливість тривалого застосування	Відсутність звикання, толерантності, небезпеки передозування
Ефективність стосовно депресивних симптомів	Безпека при супутніх захворюваннях

Так, хоча СІЗЗС та НІЗЗМ фігурують в якості препаратів 1-ї лінії в усіх доступних настановах [9], серед них немає беззаперечного лідера щодо повноти та обсягу доказової бази при ГТР. Наприклад, у тематичній настанові Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) рекомендують спершу розглянути можливість призначення сертраліну, оскільки це найбільш економічно ефективний препарат [16]. Однак за 12 років, що минули з першої публікації документа, цей лікарський засіб так і не отримав дозволу на маркетинг у країні за відповідним показанням. До речі, у рекомендаціях окремих підрозділів Національної служби здоров'я (National Health Service) прегабалін зазначено в числі препаратів 1-ї лінії [17].

Окрім особливостей різних представників вищезазначених груп, існують характерні загальні риси, що зумовлюють вибір того чи іншого препарату. Так, у німецькій настановіч [10] зі ступенем доказовості Ia наведено 5 препаратів (табл. 2). При їх непереносимості згідно з консенсусною думкою експертів можна спробувати антипсихотичний засіб кветіапін.

Таблиця 2 Лікарські засоби із найвищим рівнем доказовості (Ia), які рекомендують пропонувати пацієнтам із ГТР [10]

Група	Лікарський засіб	Добова доза, мг
СІЗЗС	Есциталопрам	10–20
	Пароксетин	20–50
НІЗЗМ	Дулоксетин	60–120
	Венлафаксин	75–225
Модулятор кальцієвих каналів	Прегабалін	150–600

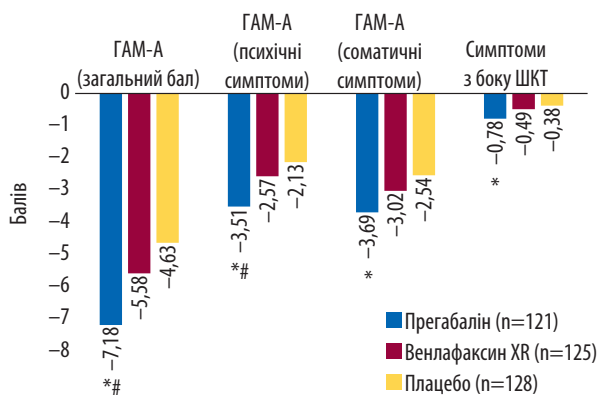
Як зазначено вище, «ідеального» анксіолітика не існує, тож є певні переваги та проблеми із призначенням кожного з них (табл. 3). По-перше, інколи важко продемонструвати переваги лікування антидепресантами у пацієнтів з легкими симптомами депресії, і такі ж труднощі, ймовірно, відмічаються при тривожних розладах з неважким перебігом [8]. Навпаки, у всіх подвійних сліпих РКД, на основі яких встановлено ефективність прегабаліну при ГТР, значна частина пацієнтів повідомила про симптоми депресії саме легкої та помірної тяжкості, тоді як діагноз великого депресивного розладу був критерієм виключення [18].

Таблиця 3 Важливі відмінності між антидепресантами та прегабаліном у лікуванні пацієнтів з ГТР згідно з результатами РКД [8, 18–20]

Особливості	СІЗЗС та НІЗЗМ	Прегабалін
Симптоми депресії у РКД з доказами ефективності	Із тенденцією до більш виражених	Легкої та помірної тяжкості
Спрямування дії	Соматичні — зазвичай менше	Соматичні та психічні
Швидкість настання ефекту	Через кілька тижнів	У 1-й тиждень
Фармакокінетика	Флуоксетин, пароксетин та інші є інгібіторами цитохрому Р450	Незначна взаємодія з іншими ліками та ферментативними системами печінки

Прегабалін тісно пов'язаний з клінічним поліпшенням **як психічних, так і соматичних симптомів** ГТР у різних дослідженнях (рисунок) [19]. Його схвалено для лікування нейропатичного болю та фіброміалгії, яка сама по собі характеризується часто незрозумілими соматичними симптомами, і ретроспективний аналіз даних клінічних випробувань виявив, що він ефективний у зниженні тяжкості серцево-судинних, респіраторних, м'язових і шлунково-кишкових симптомів, а також безсоння у пацієнтів як молодшого, так і старшого віку [20–22].

Рисунок Зміна від базового рівня до 4-го дня за результатами аналізу порівняння прегабаліну і венлафаксину XR [25]



*p<0,01 порівняно з плацебо; #p<0,05 порівняно з венлафаксином XR.

Натомість соматичні симптоми зазвичай (але не завжди) менше реагують на лікування СІЗЗС та НІЗЗМ [20]. Це важливо, оскільки фізичні скарги є помітною частиною клінічної картини та є основними у 48% осіб із ГТР, які звертаються до закладу первинної медичної допомоги [24].

Дуже суттєвим з клінічної точки зору фактором є **швидкість настання лікувального ефекту**. У пацієнтів із ГТР статистично значуще зменшення вираженості тривоги порівняно з плацебо відмічали після 2–4 тиж лікування СІЗЗС та НІЗЗМ [18]. Щоб прискорити настання ефекту, а також попередити можливе початкове посилення тривоги, раціональним є одночасне призначення бензодіазепінів [25]. Останні також характеризуються впливом на повний спектр соматичних та психічних симптомів, подібно до прегабаліну. Проте зазвичай їх рекомендують лише для короткочасного застосування через побічні ефекти, ризик залежності та проблеми з відміною [11]. Важливо, що цілком зіставним із покращенням, яке виявляли при застосуванні високоефективних бензодіазепінів лоразепаму та алпразоламу, було раннє та стійке зменшення вираженості симптомів тривоги при лікуванні ГТР прегабаліном [26, 27].

Результати подвійного сліпого РКД демонструють, що значне покращання стану порівняно з плацебо та венлафаксином XR відбувається на 4-й день при застосуванні прегабаліну як за загальним балом ГАМ-А, так і за окремими шкалами психічних і соматичних симптомів [23]. Цікаво, що у «стоматологічній» моделі тривожних станів одноразова низька доза (150 мг) прегабаліну забезпечує помірне зменшення вираженості тривоги протягом 2 год після прийому дози, аналогічної 0,5 мг алпразоламу (у 59 проти 61% пацієнтів) [28].

Прегабалін також добре переноситься (побічні реакції нетяжкі, переважно запаморочення та сонливість) та ефективний для **попередження рецидивів ГТР** протягом 6 (порівняно з плацебо) та 12 міс [29, 30].

Ефективність прегабаліну також продемонстрована у відкритих і рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях як **додаткової терапії** до антидепресантів та/або бензодіазепінів у пацієнтів із ГТР із неадекватною відповіддю на лікування 1-ї лінії [31, 32].

Прегебалін має лінійну (тобто вищі дози пов'язані з вищою ефективністю) фармакокінетику з >90% біодоступністю, незначним метаболізмом у печінці та відсутністю зв'язування з білками плазми крові. Він характеризується низьким потенціалом взаємодії з іншими ліками, хоча для пацієнтів із нирковою недостатністю рекомендовано коригувати дозу [33]. Тож у цілому переносимість прегабаліну краща порівняно з іншими ліками, що застосовують при лікуванні ГТР [8, 34].

Діапазон доз прегабаліну для лікування ГТР становить від 150 (хоча добова доза 150 мг асоціювалася з повільнішим початком ефективності) до 600 мг/добу, розділених на 2 або 3 прийоми. Дозу 150 мг можна подвоїти через 1 тиж відповідно до індивідуальної реакції та переносимості, потім з такими самими інтервалами підвищити до 450 та 600 мг/добу.

Підсумовуючи, слід зазначити, що переносимість, ефективність та профіль безпеки прегабаліну у пацієнтів із ГТР добре задокументовані. Незначна взаємодія з іншими лікарськими засобами робить прегабалін особливо показаним у разі порушення функції печінки або супутнього медикаментозного/психофармакологічного лікування. Його можна легко комбінувати з СІЗЗС та НІЗЗМ, з обережністю призначаючи пацієнтам, які зловживали чи продовжують зловживати психоактивними речовинами, а також пацієнтам зі зниженою функцією нирок.

Матеріал підготовлено за підтримки ТОВ «Тева Україна». Інформація є професійною точкою зору автора. Сторони підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Munir S., Takov V. (2022) Generalized Anxiety Disorder. Oct 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
2. Allgulander C. (2010) Morbid anxiety as a risk factor in patients with somatic diseases: a review of recent findings. Mind Brain, 1: 1–9.
3. Lenze E. (2010) Anxiety disorders in the elderly. In: Stein D., Hollander E., Rothbaum B. (Eds.) Textbook of Anxiety Disorders. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing Inc., pp. 651–664.
4. Bandelow B., Michaelis S. (2015) Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. Dialogues Clin. Neurosci., 17(3): 327–335.

5. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch. Gen. Psychiatr., 62: 593–602.
6. Richmond-Rakerd L.S., D'Souza S., Milne B.J. et al. (2022) Longitudinal Associations of Mental Disorders With Dementia: 30-Year Analysis of 1.7 Million New Zealand Citizens. JAMA Psychiatry, 79(4): 333–340.
7. Andlin-Sobocki P., Wittchen H.U. (2005) Cost of anxiety disorders in Europe. Eur. J. Neurol., 12(Suppl. 1): 39–44.
8. Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. (2014) Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. J. Psychopharmacol., 28(5): 403–439.
9. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. (2023) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders — Version 3. Part I: Anxiety disorders. World J. Biol. Psychiatry, 24(2): 79–117.
10. Bandelow B., Aden I., Alpers G.W. et al. (2021): AWMF-Registernummer 051-028. Deutsche S3-Leitlinie: Behandlung von Angststörungen [Langfassung]. Version 2.0. [Stand: 06.04.2021]. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-028l_S3_Behandlung-von-Angststoerungen_2021-06.pdf.
11. Katzman M.A., Bleau P., Blier P. et al. (2014) Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry, 14 (Suppl. 1): S1.
12. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R. et al.; WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD (2012) Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int. J. Psychiatry Clin. Pract., 16(2): 77–84.
13. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P. et al. (2019) Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet, 393(10173): 768–777.
14. Hong J.S.W., Atkinson L.Z., Al-Juffali N. et al. (2022) Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. Mol. Psychiatry. Mar; 27(3): 1339–1349.
15. Baldwin D.S., Ajel K. (2007) Role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. Neuropsychiatr. Dis. Treat., 3(2): 185–191.
16. www.nice.org.uk/guidance/cg113/chapter/Recommendations#stepped-care-for-people-with-gad.
17. www.bucksformulary.nhs.uk/docs/Guideline_131FM.pdf.
18. Montgomery S.A., Kasper S. (2010) Pharmacotherapy Update: Pregabalin in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. Clin. Med. Insights: Therapeutics, 2.
19. Generoso M.B., Trevizol A.P., Kasper S. et al. (2017) Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. Int. Clin. Psychopharmacol., 32(1): 49–55.
20. Lydiard R.B., Rickels K., Herman B. et al. (2010) Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol., 13(2): 229–241.
21. Montgomery S.A., Herman B.K., Schweizer E. et al. (2009) The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. Int. Clin. Psychopharm., 24(4): 214–222.
22. Holsboer-Trachsler E., Prieto R. (2012) Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol., 25: 1–12.
23. Kasper S., Herman B., Nivoli G. et al. (2009) Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. Int. Clin. Psychopharmacol., 24(2): 87–96.
24. Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K. et al. (2002) Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. J. Clin. Psychiatry., 63(Suppl. 8): 24–34.
25. Strawn J.R., Geracioti L., Rajdev N. et al. (2018) Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. Expert Opin. Pharmacother., 19(10): 1057–1070.
26. Frampton J.E. (2014) Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. CNS Drugs, 28(9): 835–854.
27. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J. et al. (2003) A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. J. Clin. Psychopharmacol., 23(3): 240–249.
28. Nutt D., Mandel F., Baldinetti F. (2009) Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind, placebo- and active-comparator controlled evaluation using a dental anxiety model. J. Psychopharmacol., 23(8): 867–873.
29. Feltner D., Wittchen H.U., Kavoussi R. et al. (2008) Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. Int. Clin. Psychopharmacol., 23(1): 18–28.
30. Montgomery S., Emir B., Haswell H. et al. (2013) Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: a 1 year open-label study of safety and tolerability. Curr. Med. Res. Opin., 29(10): 1223–1230.
31. Rickels K., Shiovitz T.M., Ramey T.S. et al. (2012) Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. Int. Clin. Psychopharmacol., 27(3): 142–150.
32. Olivares J.M., Álvarez E., Carrasco J.L. et al. (2015) Pregabalin for the treatment of patients with generalized anxiety disorder with inadequate treatment response to antidepressants and severe depressive symptoms. Int. Clin. Psychopharmacol., 30(5): 265–271.
33. Buoli M., Caldiroli A., Serati M. (2017) Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 13(3): 351–359.
34. Baldwin D., Woods R., Lawson R. et al. (2011) Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: Systematic review and metaanalysis. Brit. Med. J., 342: d1199.

УДК 616.891

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.239541

Можливості комплексної патогенетичної корекції основних клінічних синдромів при невротичних розладах

С.Г. Бурчинський

Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна

Анотація. Адекватний та своєчасний фармакотерапевтичний вплив при тривожно-невротичних розладах є одним із найважливіших завдань практичної неврології та сімейної медицини. Розвиток неврозів у цілому можна вважати системною дезадаптаційною реакцією організму на рівні центральної нервової системи. Це висуває особливі вимоги до лікарських засобів для фармакотерапії неврозів з анксіолітичною, когнітивною, вегетостабілізувальною дією і, що особливо важливо, з властивостями «центрального адаптогену». З метою уникнення поліпрагмазії при лікуванні неврозів доцільне застосування мінімальної кількості засобів з комплексною, мультимодальною дією щодо основних механізмів порушень функцій центральної нервової системи і корекції провідних симптомокомплексів при зазначеній патології. З цієї точки зору, на особливу увагу заслуговує комбінація препаратів Адаптол® (мебікар) та Ноофен® (фенібут). Ці засоби повністю відповідають вищевказаним критеріям препаратів для лікування різноманітних клінічних форм неврозів і є оптимально збалансованими стосовно ефективності та безпеки.

Ключові слова: тривожно-невротичні розлади, тривога, невроз, Адаптол®, мебікар, Ноофен®, фенібут.

Невротичні розлади нині є однією з провідних медико-соціальних проблем. Їх поширеність у популяції надзвичайно висока — 10–20% населення в розвинених країнах [1, 2], причому середній щорічний показник приросту їх поширеності у світі перевищує 10%. Серед класичної тріади «хвороб цивілізації» — психосоматичної та цереброваскулярної патології і неврозів — останнім належить особливе місце. Це пов'язане з їх винятково різноманітною клінічною картиною, в якій домінують ті чи інші синдроми (тривожний, депресивний, іпохондричний, психовегетативний, астенічний, істеричний тощо). Невипадково згідно з новою редакцією Міжнародної класифікації хвороб — МКХ-11, неврози розкидані по всьому розділу 06 «Психічні та поведінкові розлади» відповідно до проявів конкретного невротичного синдрому, а сам термін «невроз» як самостійний клінічний діагноз в МКХ-11 відсутній. На практиці це означає, що пацієнти з різними формами неврозів (неврастенія, психастенія, істерія) часто звертаються спочатку не до фахівця-невролога, а до лікарів первинної ланки — сімейних лікарів, що вимагає від останніх вміння встановити правильний діагноз та призначити адекватну фармакотерапію.

Погляд на неврози як на «хворобу цивілізації» визначається найважливішою роллю хронічного стресу в їх патогенезі та, відповідно, реакціями «зриву адаптації» з боку центральної нервової системи (ЦНС), що призводять до формування клінічної симптоматики [3].

Тут насамперед слід звернути увагу на значення гострого та хронічного стресу на ґрунті воєнних дій в Україні, масштаби та медичні наслідки якого ще належить оцінити повною мірою. Саме для умов війни характерні протягом відносно короткого відрізка часу перехід від гострої стресової реакції до хронічного стану психоемоційного дисбалансу з переважанням тривоги, страху, вегетативних розладів у поєднанні з вираженим когнітивним дисбалансом, а також стан хронічного стресу з періодами різкого загострення, викликаного як екзо-, так і ендогенними причинами. Тому ця проблема, незважаючи на її давню актуальність, наразі в нашій країні набуває особливого значення.

Сьогодні відомо, що вплив хронічного стресу індукує цілий комплекс змін у головному мозку (морфологічних, фізіологічних, нейрохімічних), що служать фундаментом для подальшого розвитку згаданих форм «хвороб цивілізації», в патогенезі яких порушення нейрогуморального контролю, насамперед у вигляді нейромедіаторного дисбалансу, відіграють основну роль [4–6]. У результаті можна стверджувати, що стрес-індуковані зміни головного мозку є провідним механізмом подальшого порушення функцій цілісного організму, які при прогресуванні маніфестують у вигляді тієї чи іншої клінічної форми неврозу.

Тривожність у широкому сенсі є першою стадією реалізації стресорної відповіді у вигляді суб'єктивного емоційного стану, що характеризується відчуттям занепокоєння та/або очікуванням небезпеки, що загрожує, і часто відмічаються в нормі та при патології [6, 7]. У рамках філогенезу тривожність є природною адаптивною реакцією організму, своєрідним «функціонально корисним збудженням». У той самий час при дії хронічного стресу або того чи іншого патологічного процесу формуються неузгодженість, дисбаланс активності різних нейромедіаторних систем головного мозку, внаслідок чого тривожність втрачає свій фізіологічний, адаптивний сенс і перетворюється на патологічний стан — синдром тривоги, що зумовлює серйозний деструктивний вплив на психоемоційну сферу людини [8]. При цьому тривожність перестає бути пов'язаною з конкретним фактором зовнішньої загрози, а стає невмотивованою, постійною, загострюючись у певних станах та ситуаціях. У подальшому, при прогресуванні згаданого нейромедіаторного дисбалансу та порушенні центральних регуляторних механізмів у рамках неврозу формується стійка дисфункція вегетативної регуляції у ЦНС і, відповідно, розвиваються психовегетативні розлади, а потім і психосоматична патологія.

Слід підкреслити принципову необхідність розмежування синдрому тривоги в рамках неврозів (неврастенія, психастенія), що поєднується з типовими вегетативними, астенічними, дистимічними, іпохондричними та іншими розладами, і тривожних станів (генералізований тривожний розлад, посттравматичний стресовий синдром, соціальна фобія, панічні атаки), що являють собою окремі нозологічні форми в рамках психіатричної патології та потребують специфічної терапії (переважно антидепресантами).

Таким чином, синдром тривоги слід розглядати як один із провідних компонентів клінічної картини неврозів, що відіграє важливу роль у подальшому формуванні психосоматичної патології, десоціалізації хворих та значному погіршенні якості їхнього життя, тобто у цій ситуації тривога набуває роль самостійного патогенетичного чинника. Тому адекватний та своєчасний фармакотерапевтичний вплив при тривожно-невротичних розладах слід розглядати як одне з найважливіших завдань практичної неврології та сімейної медицини.

В основі розвитку синдрому тривоги при різних клінічних формах неврозів лежить феномен «хибного кола» — нейромедіаторного дисбалансу, що запускається первинним дефіцитом основного гальмівного медіатора в корі та підкіркових структурах ЦНС — γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) [9]. Саме ГАМК відіграє найважливішу роль як нейромедіатор, який значною мірою «замикає» на собі функціональні взаємозв'язки з іншими трансмітерними системами головного мозку [10].

Не менш актуальним вбачається і розвиток когнітивних порушень у межах неврозів, що є одними з найбільш соціально значущих проявів зазначеної патології. При неврозах перш за все уражуються оперативна пам'ять, увага, здатність до концентрації, розумова працездатність тощо [10].

Провідним патогенетичним механізмом розвитку когнітивних розладів на системному рівні є порушення міжцентральної регуляції в ЦНС, тобто дисбаланс взаємозв'язків між вищими корковими та підкорковими регуляторними центрами головного мозку (кора, лімбічна система, гіпоталамус, ретикулярна формація). Тому все більшого поширення останнім часом набуває погляд на когнітивну дисфункцію як на дисрегуляційну патологію [11].

Патогенез когнітивних порушень видається досить складним і може бути поділений на три основні складові:

1. Нейромедіаторні порушення. В основі когнітивного дефіциту лежить насамперед ослаблення холінергічних процесів як провідного системного механізму реалізації когнітивних функцій [11, 12]. Однак останнім часом важливе значення надається також ослабленню ГАМК- та дофамінергічного впливу [10]. У результаті дегенерації нейронів, нейрональної мітохондріальної дисфункції та/або структурно-функціональних мембранних змін відбувається порушення нейротрансмітерних процесів на всіх рівнях синаптичної регуляції (біосинтез медіатора, вивільнення, зворотне захоплення, рецепторне зв'язування) і формується нейромедіаторний дисбаланс, перш за все в корі та гіпокампі — провідних регіонах реалізації когнітивних функцій.

2. Нейрометаболічні порушення. Внаслідок найрізноманітніших процесів (стрес, старіння, цереброваскулярна недостатність) послаблюються процеси біосинтезу аденозинтрифосфату (АТФ), транспорту кисню, утилізації глюкози, тканинного дихання тощо, тобто порушуються базові характеристики діяльності нейрона [9, 13]. Особливо чутливі в цьому відношенні, знову ж таки, нейрони кори, гіпокампа, ретикулярної формації, відповідальні за функціонування когнітивної сфери.

3. Судинні порушення. Атеросклероз мозкових судин, артеріальна гіпертензія (АГ), спастичні реакції в церебральному кровоносному руслі, порушення реологічних властивостей крові та інші в процесі свого розвитку запускають реакції «ішемічного каскаду» з формуванням подальших нейромедіаторних і нейрометаболічних порушень, а потім — процесів апоптозу і загибелі клітин [8, 14].

Таким чином, як тривога, так і когнітивний дисбаланс мають багато в чому загальну природу свого формування та розвитку — насамперед нейромедіаторний дисбаланс, а також порушення функції нейронів (насамперед ГАМК- та холінергічних).

Нарешті, у більшості випадків неврози супроводжуються тими чи іншими проявами вегетативної дисфункції (ВД), в основі якої — психогенно зумовлений регуляторний дисбаланс вищих коркових та підкоркових центрів, що забезпечують діяльність органів і систем організму. Найбільш поширеним при неврозах варіантом клінічного перебігу ВД є кардіоваскулярний синдром у вигляді перманентних або пароксизмальних розладів у формі вегетативних кризів з відповідними проявами симпатикотонії та/або ваготонії, тахікардії або брадикардії, підвищення або зниження артеріального тиску, кардіалгії, сухості або пітливості шкірних покривів тощо в поєднанні з когнітивними та/або психоемоційними розладами у вигляді формування «невротичного» типу особистості.

Найбільше клінічне значення має ВД, перебіг якої супроводжується явищами гіперсимпатикотонії, постійним чи кризовим підвищенням артеріального тиску та вираженою тахікардією [6, 15, 16]. Небезпека цієї форми ВД полягає в підвищеному ризику розвитку таких форм патології, як ішемічна хвороба серця, АГ, аритмії, порушення мозкового кровообігу та ін. Тому адекватна фармакотерапія згаданого варіанта перебігу ВД є особливо актуальною.

Таким чином, підсумовуючи викладене, слід зазначити, що розвиток неврозів у цілому можна вважати системною дезадаптаційною реакцією організму на рівні ЦНС. Відповідно, це висуває особливі вимоги до лікарських засобів для фармакотерапії неврозів з анксіолітичною, когнітивною, вегетостабілізувальною дією і, що особливо важливо, з властивостями «центрального адаптогену».

При цьому з метою уникнення поліпрагмазії, небажаної як у клініко-фармакологічному, так і в соціально-економічному плані, при лікуванні неврозів доцільне застосування мінімальної кількості засобів з комплексною, мультимодальною дією щодо основних механізмів порушень функцій ЦНС і корекції провідних симптомокомплексів при зазначеній патології. З цієї точки зору на особливу увагу заслуговує комбінація препаратів **Адаптол®** (мебікар) та **Ноофен®** (фенібут).

Чому саме ці засоби цілком достойні окремого розгляду в якості інструментів фармакотерапії неврозів?

Відповідь дуже проста: саме вони повністю відповідають вищезазначеним критеріям препаратів для лікування різноманітних клінічних форм неврозів і є оптимально збалансованими стосовно ефективності та безпеки.

Адаптол® з повним правом можна назвати одним із найбільш незвичайних і водночас одним із найбільш

поліфункціональних препаратів у сучасній медицині, що максимально повно та всебічно представляє можливості препаратів — центральних адаптогенів.

За своєю хімічною структурою Адаптол® є біциклічним похідним сечовини, тобто близький до природних метаболітів організму — сечовини, і навіть пуринів, тобто не є ксенобіотиком — чужорідною для організму сполукою, що, виходячи з максимальної фізіологічності своїх ефектів, апріорі підвищує його безпеку. Хоча формально Адаптол® належить до представників денних анксіолітиків, його фармакологічні властивості є набагато різнобічнішими.

Головна його відмінність від класичних препаратів анксіолітиків — поєднання системних нейромедіаторних та клітинних механізмів дії [4, 16]. Серед основних нейромедіаторних ефектів препарату Адаптол® — його центральна ГАМК-ергічна, серотонінергічна та менш виражена холінергічна дія на тлі значної адренолітичної активності та антиглутаматергічної дії. Є підстави припускати наявність у цього препарату прямого міметичного ефекту щодо ГАМК-рецепторів (відмінного від бензодіазепінів) та М-холінорецепторів. Загалом ГАМК-ергічною дією переважно і пояснюється наявність у препарату Адаптол® анксіолітичних властивостей. Однак якщо розглядати центральні ефекти цього препарату в цілому, слід насамперед підкреслити його нормалізувальний вплив на баланс активності різних нейромедіаторних систем у головному мозку, а саме — активувальний щодо гальмівного медіатора — ГАМК, та послаблювальний — щодо збуджувальних нейротрансмітерів — норадреналіну та глутамату, а також нормалізація взаємовідносин адрено- та серотонінергічного впливу. Саме дисбаланс в активності зазначених нейромедіаторних систем (у співвідношенні збудливого та гальмівного впливу) лежить в основі патогенезу різних форм неврозів та порушень центральних механізмів регуляції вегетативних функцій.

Таким чином, у дії препарату Адаптол® як «вегетостабілізатора» та адаптогену найважливішу роль відіграє його комплексний вплив на систему взаємозв'язків нейромедіаторних систем головного мозку [16, 18].

Різнобічні та різноманітні й клітинні ефекти препарату. Він поєднує антигіпоксичні, антиоксидантні та мембраностабілізувальні властивості, активацію процесів енергозабезпечення клітини, обміну глюкози та тканинного дихання. Адаптол® також нормалізує функціональні параметри діяльності серцево-судинної системи (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, біохімічні процеси в міокарді, коронарний кровотік та ін.) за рахунок впливу на центральні і, певною мірою, периферичні регуляторні механізми [19].

У результаті Адаптол® можна розглядати як своєрідний «гармонізатор» регуляторних функцій ЦНС, порушених в умовах хронічного стресу. Слід підкреслити, що жоден з інших засобів, які застосовують з метою корекції адаптаційних можливостей організму (фітопрепарати, мікроелементно-вітамінні комплекси тощо), подібної поєднаної дії не має.

У клінічній практиці Адаптол® виявляє ефективність при найрізноманітніших формах ВД невротичного генезу та психосоматичної патології — АГ, ішемічній хворобі серця, соматоформних функціональних розладах шлунково-кишкового тракту [19–22], а також у жінок з клімактеричними психоемоційними розладами [23, 24].

Особливо цінною властивістю препарату Адаптол® при неврозах є поєднання анксіолітичної, тимостабілізувальної та вегетостабілізувальної дії, що дозволяє істотно зменшити поліпрагмазію за рахунок зниження дози або взагалі відмови від одночасного призначення анксіолітиків, антидепресантів, седативних засобів і, відповідно, підвищити безпеку призначеної фармакотерапії.

Враховуючи високу безпеку препарату Адаптол® та практично повну відсутність побічних ефектів (за винятком випадків індивідуальної непереносимості), важливо підкреслити перспективи його застосування як інструменту фармакопрофілактики подальшого розвитку психосоматики в осіб із донозологічними формами стресзалежних реакцій (тобто у «потенційних невротиків») — синдромом менеджера, синдромом емоційного вигоряння та ін., які набувають останніми роками особливої медико-соціальної значущості.

У значної кількості пацієнтів з неврозами важливе місце у клінічній картині захворювання займають когнітивні розлади — порушення пам'яті, уваги, концентрації, засвоєння інформації. Незважаючи на наявність певного сприятливого когнітивного ефекту в препарату Адаптол®, у ряді випадків його прояви можуть бути недостатніми. У цій ситуації слід звернути особливу увагу на препарат Ноофен®, що має унікальні механізми дії та поєднану ноотропну, анксіолітичну, вегетостабілізувальну, антиастенічну та анальгезивну дію.

Ноофен® за своєю хімічною структурою є похідним ГАМК та β-фенілетиламіну, і за рахунок поєднання гальмівної (ГАМК-ергічної) та активувальної (дофамінергічної) дії здатний максимально повно (проте по-іншому, ніж Адаптол®) впливати на провідний системний механізм розвитку неврозів — нейромедіаторний дисбаланс. Ноофен® — засіб, який, по суті, не має аналогів серед похідних ГАМК і серед нейротропних препаратів у цілому. Крім того, за рахунок своєї клітинної (нейрональної) дії Ноофен® підвищує адаптаційний потенціал нейронів, покращує енергетичний обмін та посилює синтез макроергічних сполук (АТФ, АДФ), нормалізує співвідношення аеробних та анаеробних процесів. Ноофен® також значно покращує показники оперативної пам'яті, асоціативного експерименту, коректурного тесту, тобто виявляє позитивний комплексний мнемотропний ефект і зумовлює виражену психоенергізувальну дію [25, 26].

Терапевтичний потенціал препарату Ноофен® виявляється в суттєвому підвищенні розумової та фізичної працездатності, насамперед на тлі вираженості типових для невротичних розладів симптомів фізичної та психічної астенії, зменшенні відчуття напруги та страху, емоційної лабільності, вираженості симптомів фізичної та психічної астенії та покращання якості життя в цілому [18, 27]. Крім того, для препарату властивий нетиповий для класу ноотропів та анксіолітиків прямий вегетостабілізувальний ефект, насамперед щодо стабілізації функцій серцево-судинної системи в рамках АГ та різних клінічних проявів ВД при неврозах [28, 29].

Нарешті, цілком винятковою властивістю для ноотропного засобу є анальгезивний ефект препарату Ноофен® [30], особливо якщо згадати про частоту і вираженість психогенних больових синдромів при багатьох клінічних формах неврозів, який, очевидно, реалізується через вплив на нейромедіаторні процеси, задіяні у проведенні больових імпульсів (активація ГАМК- та опіатергічних систем у ЦНС, підвищення утворення енкефалінів,

зниження активності структур таламуса — своєрідного підкіркового «колектора» відчуття болю (спино-таламічні провідникові шляхи).

Як і Адаптол®, Ноофен® завдяки своїй схожості з природними метаболітами організму не є ксенобіотиком і тому не викликає побічних ефектів, за винятком випадків індивідуальної непереносимості, що дозволяє широко застосовувати його при всіх формах невротичних розладів, у тому числі на тлі супутніх захворювань ЦНС органічної чи функціональної природи.

У результаті Адаптол® і Ноофен® оптимально доповнюють один одного як інструменти фармакотерапії та фармакопрофілактики невротичної патології, що підтверджується багаторічним досвідом їх застосування в цій якості.

В яких же клінічних ситуаціях показано застосування кожного з цих препаратів та їх поєднання?

Призначення препарату Адаптол® доцільно:

- при початкових порушеннях функцій ЦНС і проявах ВД на фоні гострого чи хронічного стресу чи на ранніх стадіях розвитку неврозу;
- за необхідності збереження високого рівня соціальної активності.

Слід зазначити, що відповідно до періодизації розвитку стресової реакції Адаптол® показаний, у першу чергу, в початковій — адаптивній — її фазі, яка визначається ще збереженими механізмами адаптації, а на практиці — донозологічною стадією розвитку патологічного процесу або на його початкових клінічних етапах. Це означає цінність препарату Адаптол® саме як інструмента стратегії фармакопрофілактики, спрямованої на максимальну підтримку повноцінної адаптивної реакції та запобігання розвитку конкретної нозології.

У той самий час Ноофен® є ефективним засобом нормалізації психоемоційного і когнітивного балансу на клінічних стадіях розвитку стресзалежної реакції, тобто при клінічно вираженому неврозі. Тому з огляду на механізми дії та клініко-фармакологічні ефекти його застосування показано:

- при виражених стресзалежних порушеннях когнітивної та психоемоційної сфери;
- в осіб похилого та старечого віку з коморбідною невротичною, психосоматичною та неврологічною патологією.

Що стосується комбінованої терапії препаратами Адаптол® та Ноофен®, то вона доцільна при більш вираженій клінічній симптоматиці, а саме:

- в осіб різного віку з клінічною картиною неврозу на фоні гострого стресу з вираженими симптомами тривоги, когнітивних розладів та ВД;
- в осіб у стані хронічного стресу з коморбідними психоемоційними та когнітивними розладами за необхідності підтримки достатнього рівня соціальної активності.

Обидва препарати повністю відповідають сучасним світовим стандартам і максимально доступні в економічному плані. Адаптол® випускають у двох дозових формах — капсули та таблетки, що містять 300 та 500 мг мебікару відповідно, Ноофен® — у формі таблеток, що містять 250 мг фенібуту. Таке розмаїття дозових форм дозволяє максимально індивідуалізувати комбіновану терапію з урахуванням вираженості клінічних проявів, наявності супутньої патології, віку пацієнтів та забезпечити високий рівень комплаєнсу.

Схема застосування зазначених препаратів не становить складнощів:

- Адаптол® призначають у дозі 300–600 мг (1–2 капсули або 1 таблетка) 2–3 рази на добу курсом від 2 тиж до 3 міс;
- Ноофен® — по 1–2 таблетки (250–500 мг) 2–3 рази на добу курсом 4–6 тиж.

При поєднаному застосуванні залежно від клінічної ефективності можлива корекція дози кожного з препаратів у бік зниження.

Зазначимо, що, незважаючи на надзвичайно широкі можливості специфічної фармакотерапії конкретних форм клінічних синдромів у рамках невротичних розладів, корекція загальних адаптаційних механізмів, що відіграють визначальну роль у їх патогенезі, залишається недостатньо затребуваною практичними лікарями. У цьому плані можливості препаратів Адаптол® і Ноофен® як засобів з оптимальним адаптогенним потенціалом, що дозволяють забезпечити стратегію спрямованої корекції регуляторних механізмів у ЦНС, заслуговують на подальшу широку клінічну апробацію та впровадження в різних галузях клінічної медицини.

□

Список використаної літератури

1. Aleksandrowicz J.W. (2019) Neurotic «disorders» or «disorder»? Psychiatr. Pol., 53: 293–312.
2. Marks I.E. (2001) Cure and care of neurosis. J. V. Scott Med. Found., N.Y, 429 p.
3. Бурчинский С.Г., Райченко Е.В., Шулькевич А.А. и др. (2020) Хронический стресс и «болезни цивилизации»: новые возможности фармакотерапии. Практикуючий лікар, 9(1): 58–64.
4. Бурчинський С.Г. (2004) Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології. Ліки, 5–6: 28–32.
5. Вознесенская Т.Г. (2006) Эмоциональный стресс и профилактика его последствий. Здоров'я України, 23/1: 50–51.
6. Heinz K. (2003) Stress-induced functional cardiovascular pathology. J. Funct. Neurol. Pathol., 8: 198–209.
7. Марута Н.А. (2016) Тревожные расстройства в структуре психосоматической патологии (клинические проявления, диагностика, терапия). Здоров'я України, 5(378): 46–47.
8. Kertner D.K., Salomon T.P. (2005) Psychosomatic Medicine. Chicago Univ. Press, Chicago, 346 p.
9. Wyatt B.K. (2009) Anxiety and depressive disorders: pharmacotherapeutic advantages and limitations. Anxiety: Diagnostics, Clinics and Pharmacotherapeutic Aspects. Univ. Press, Chicago, 208–221 p.
10. Ellergast J.P. (2015) Gamma-aminobutyric acid — mediated neurophysiological effects in the central nervous system. Brain neurophysiology. 2nd ed. Univ. Press, Chicago, 497–530 p.
11. Bernadetti O., Luisao T. (2018) Cognitive impairments in geriatric practice. Handb. Clin. Neurogeriatr. Ettenboro Press, N.Y., 146–169 p.
12. Rose T.J., Cummings P., Jones T.A. (2006) Acetylcholine. Brain Neurotransmission: from physiology — to clinics. Ettenboro Press, London, 165–230 p.
13. Enderby H.L., Liung X., Setter P. (2012) Oxydative damage during age, stress and related pathology. Brain Pathophysiol., Vol. 14. Ettenboro Press, London, 194–218 p.
14. Березин А.Е. (2015) Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота. Укр. мед. часопис, 5: 50–55.
15. Долженко М.Н. (2008) Три названия одной болезни, или как лечить вегетативный криз? Артер. гіпертензія, 1: 55–62.
16. Громов Л.А., Дудко Е.Т. (2003) «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы. Вісн. фармакол. фарм., 10: 11–17.

17. Трещинская М.А., Головченко Ю.И., Игрунова К.Н. и др. (2014) Патогенетически обоснованный подход к превентивной терапии при цереброваскулярной патологии. Укр. мед. часопис, 4: 77–81.
18. Свинцицкий А.С., Воронков Е.Г. (2001) Новая группа психотропных средств — транквилизаторы с ноотропным компонентом, их место в повседневной врачебной практике. Київ, 8 с.
19. Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф., Андреев Е.В. и др. (2010) Лечение «мягкой» артериальной гипертензии: не только антигипертензивные препараты. Укр. тер. журн., 1: 139–142.
20. Гирина О.Н., Скаржевская Н.Л. (2010) Применение дневного транквилизатора «Адаптол» в комплексной терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска: целесообразность, эффективность и безопасность. Укр. тер. журн., 1: 125–128.
21. Лапшина Л.А., Кравчун П.Г., Шевченко О.С. (2008) Коррекция Адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда. Врач. практ., 1: 23–29.
22. Юрлов В.М., Лисий І.С., Тихонова С.А. (2004) Оцінка вегетокоригуючої дії Адаптолу у хворих з різним ступенем гіпертензії за допомогою добового моніторування артеріального тиску та параметрів варіабельності серцевого ритму. Ліки, 1: 143–147.
23. Бутіна Л.І. (2017) Лікування попушень у менопаузі в жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродукт. ендокрінол., 5: 70–74.
24. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.И. и др. (2017) Гиперпролактинемия в генезе стресс-индуцированного бесплодия: возможности фитотерапии. Здоровье женщины, 3: 28–36.
25. Громов Л.О. (2001) Фармакологічний профіль дії ГАМК-ергічних препаратів в ряду психотропних засобів. Вісн. фармакол. фарм., 11: 2–5.
26. Мехилане Л.С., Ряго Л.К., Алликметс Л.Х. (1990) Фармакология и клиника фенибута. Изд. ТГУ, Тарту, 148 с.
27. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Яновский С.С. (2004) Место Ноофена в лечении тревожных расстройств у пациентов в общей медицинской практике. Укр. вісн. психоневрол., 12(10): 90–93.
28. Монастырский Ю.Н., Серкова В.К., Кузьминова Н.В. и др. (2007) Опыт применения ноофена в лечении больных с нейроциркуляторной дистонией. Укр. тер. журн., 4: 84–87.
29. Несукай Е.Г. (2012) Диагностика и лечение дисфункции вегетативной нервной системы у женщин с климактерическим синдромом. Укр. кардіол. журн., 1: 52–57.
30. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. (2004) Менопауза и костно-мышечная система. Київ, 511 с.

Possibilities of complex pathogenetic correction of the main clinical syndromes in neurotic disorders

S.G. Burchinsky

State Institution «Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. Adequate and timely pharmacotherapeutic influence in anxiety-neurotic disorders is one of the most important tasks of practical neurology and family medicine. The development of neuroses in general can be considered a systemic maladaptive reaction of the body at the level of the central nervous system. This places special demands on drugs for the pharmacotherapy of neuroses, which should have an anxiolytic, cognitive, vegetative stabilizing effect and, what is especially important, the properties of a «central adaptogen». With the goal of avoiding polypharmacy in the treatment of neuroses, it is advisable to use a minimum number of drugs that have a complex, multimodal effect on the main mechanisms of central nervous system function disorders and correction of leading symptom complexes in the specified pathology. From this point of view, the combination of the drugs Adaptol (mebikar) and Noofen (phenibut) deserves special attention. These agents fully meet the above criteria for drugs for the treatment of various clinical forms of neurosis and are optimally balanced in terms of efficacy and safety.

Key words: anxiety-neurotic disorders, anxiety, neurosis, Adaptol, mebikar, Noofen, phenibut.

Відомості про автора:
Бурчинський Сергій Георгійович — кандидат медичних наук, завідувач відділу інформаційного аналізу Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:
Бурчинський Сергій Георгійович
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67
E-mail: bsg@geront.kiev.ua

Information about the author:
Burchinsky Sergiy G. — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Information Analysis of State Institution «Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:
Sergiy Burchinsky
04114, Kyiv, Vyshgorodska str., 67
E-mail: bsg@geront.kiev.ua

Надійшла до редакції/Received: 27.02.2023
Прийнято до друку/Accepted: 28.02.2023

ПасіВалеМ
5-HTP

Баланс спокою та активності!

- Заспокоює [1]
- Зберігає активність вдень [1]

Меліса
80 мг

Пасифлора інкарната
300 мг

Має подвійний механізм зниження рівнів тривожності та стресу : [1,2,3,4,5]

↑ Серотоніну та ↑ ГАМК

Валеріана
120 мг

Mg
100 мг

5-HTP
100 мг

1 таблетка зранку

1. Інструкція з використання дієтичної добавки Пасівалем 5-HTP 2. Stahl, S.M. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl, S.M., Ed., Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 3rd Edition, Cambridge University Press, 2008. -1117 p. 3. Effects of Passion Flower Extract, as an Add-On Treatment to Sertraline, on Reaction Time in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. Mandana Nojoumi. Iran J Psychiatry. 2016. 4. Effect of the fixed combination of valerian, lemon balm, passionflower, and butterbur extracts (Ze 185) on the prescription pattern of benzodiazepines in hospitalized psychiatric patients—A retrospective case-control investigation. Martin E. Keck, Simon Nicolussi. Phytotherapy Research. 2020. 5. Improvement in neurogenesis and memory. Дієтична добавка Пасівалем 5-HTP не може замінити повноцінного і збалансованого раціону харчування, не є лікарським засобом. Перед застосуванням слід проконсультуватися з лікарем. Повна інформація, в тому числі і застереження щодо споживання, міститься в інструкції з використання Пасівалем 5-HTP. Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я та фармацевтики. За додатковою інформацією звертайтесь до Представництва компанії «Асфарма» в Україні: вул. Казимира Малевича, 86-Д, м. Київ, 03038, тел.: (044) 597 14 47, e-mail: uainfo@asfarma.com

Asfarma

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.241916

Стрес та тривога: від нейрохімії до клініки. Що це дає лікарю-практику?

О.С. Чабан

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Тривогу, яка виникає внаслідок стресу, часто асоціюють з багатоголовим драконом, що день і ніч атакує центри вищої нервової діяльності, викликаючи нервозність, страх, втрату емоційного контролю, а при тривалому впливі стресових факторів призводить до нервового виснаження та розвитку хронічної втоми — «астенічної тривоги». Нападам цього злого монстра в умовах більше року війни за приблизними оцінками піддаються майже 84% українців. За відсутності показань до застосування класичних протитривожних та антидепресивних засобів у комплексному лікуванні таких пацієнтів можна використовувати раціональну комбінацію фітокомпонентів, магнію та попередника синтезу серотоніну — 5-гідрокситриптофану (5-Hydroxytryptophan — 5-HTP).

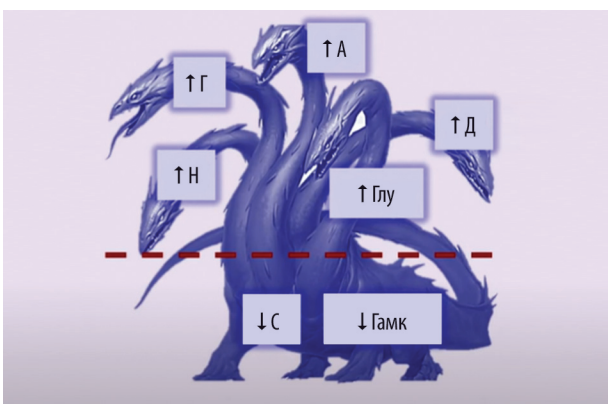
Так, за даними опитування «Gradus Research» «Соціальні тренди–2023» (вересень 2022 р.), 71% із 2010 респондентів (чоловіки та жінки віком 18–60 років) відчували останнім часом стрес або сильну знервованість. У грудні 2022 р. загальний рівень суб'єктивного стресу зріс до 84% (у жінок — до 87%, у чоловіків — до 80%). Важливою характеристикою тривалого дистресу від війни є одночасне підвищення серед працюючого населення України рівня як тривоги, так і втоми — основних проявів «астенічної тривоги» [1]. Так, у грудні 2022 р. рівень втоми становив **47%** (рис. 1) (серед жінок — 55%, у чоловіків — 39%). Виникає закономірне запитання, **як допомогти знизити рівень стресу та тривоги, покращити стресостійкість у великої кількості працюючого населення?** При цьому безпечно, без надмірної седації, щоб зберігати працездатність та увагу протягом дня у працюючих жінок та чоловіків, не збільшити, а, навпаки, зменшити відчуття тривожної втоми? Як сприяти тому, щоб стрес та тривожність не зумовлювали розвиток психічних та соматичних захворювань? Відповідні продукти не повинні порушувати денну активність та бути доступними для населення — відпускатися без рецепта.

Рисунок 1 Емоції, що переважали в настрої українців (грудень 2022 р.) (згідно із результатами опитування «Gradus Research»).

Чому підвищується рівень тривоги? При тривалому стресі порушується баланс гальмування та збудження нервової системи в бік її активації. Знижується активність гальмівної гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і, що особливо важливо, серотонінергічного впливу [2]. З хронічним стресом та тривогою пов'язують також надмірну активацію дофамінових (Д), гістамінових (Г), ацетилхолінових (А) та глутаматних (Глу) сигнальних систем. До того ж у патофізіології тривожних розладів та депресії задіяна субстанція Р, яка відповідає за больову чутливість [3]. Існують значні реципрокні взаємодії між системами ГАМК, серотоніну, норадреналіну (Н) та інших нейромедіаторів [4, 5].

Образно ситуацію наслідків хронічного стресу описують як «дракона стресу та тривоги, що піднімає свої голови», на фоні пригнічення ГАМК- та серотонінергічної (С) модуляції (рис. 2). Кожна його «голова» — це симптоми тривоги, які виникають при гіперактивації відповідних нейрональних зв'язків.

Рисунок 2 Психофізіологічні механізми формування патологічної тривожності



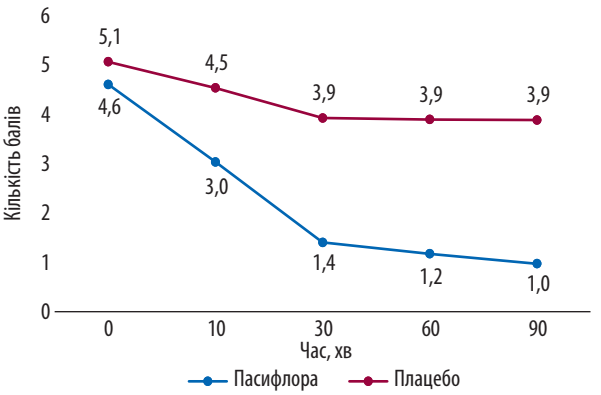
Мозаїка симптомів тривоги особлива у кожного пацієнта (таблиця). Наприклад, посилення центральної норадренергічної активності пов'язане з непосидючістю, дратівливістю, підвищенням частоти серцевих скорочень та артеріального тиску [6]. Гіперактивація гістамінових шляхів регуляції призводить до розвитку безсоння, частих прокидань серед ночі, нападів гніву, послаблення когнітивних функцій [7]. Підвищена активність дофамінергічної системи викликає збільшення вираженості імпульсивності, схильності до ризикованих дій, конфліктності [8].

Змінена нейротрансмісія серотоніну в багатьох ділянках мозку або нейронних ланцюгах відіграє провідну роль у патофізіології тривожних розладів [9]. Саме тому інгібітори зворот-

Таблиця Ключові нейротрансмітери, їх основна фізіологічна роль та наслідки надмірної патофізіологічної активації при зниженні рівня гальмівного впливу серотонін- та ГАМК-ергічних впливів [1]

Адреналін ***Біжи або бий*** Виснажливі сплески активності	**Норадреналін** ***Уважність, концентрація*** Неможливість зосередитися, непосидючість
Гістамін ***Спротив чужому*** Безсоння, гнів, агресивність	**Ацетилхолін** ***Пам'ять та пильність*** Когнітивне перероблення, згадування негативу
Дофамін ***Винагорода*** Імпульсивність, настороженість, підозріліст	**Глутамат** ***Інтелектуальний пошук*** Збудження, багато тривожних думок

Рисунок 3 Рівні тривожності за числовою рейтинговою шкалою в різні часові інтервали у пацієнтів (n=60; вік 25–45 років), що отримали екстракт пасифлори або плацебо в якості премедикації перед операцією грижосечіння [16]



ного нейронального захоплення моноамінів (серотоніну, норадреналіну та дофаміну) є засобами першої лінії в лікуванні депресивних розладів [10]. Вживання попередника синтезу серотоніну і мелатоніну — 5-HTP, також може відігравати певну роль в оптимізації балансу нейротрансмітерів [11].

Дійсно, «голови дракона» можна швидко заспокоїти психолептиками — анксіолітиками або заспокійливими засобами. Переважна дія анксіолітиків бензодіазепінового ряду на рецептори ГАМК типу А, на відміну від В, зумовлює різку та швидку активацію гальмівного впливу. Ці препарати забезпечують швидке настання ефекту, проте пов'язані з надмірною седацією, втомлюваністю, когнітивними порушеннями та психомоторною дискоординацією (труднощі з управлінням механізмами, транспортними засобами, роботою за комп'ютером тощо) [12]. Після відміни бензодіазепінів деякі пацієнти відчувають різноманітні симптоми відміни, включаючи запаморочення, сплутаність свідомості, втрату пам'яті, підвищену тривогу та повторну появу первинних симптомів [13].

До антагоністів рецепторів ГАМК (В) належать активні компоненти лікарської рослини пасифлора (Passiflora incarnata) [14]. За результатами подвійного сліпого дослідження, у пацієнтів з генералізованим тривожним розладом екстракт пасифлори (45 капель/добу) не відрізнявся за ефективністю від оксазепаму (30 мг), проте у статистично значущому ступені викликав менше проблем із працездатністю [15]. При вживанні за 90 хв до оперативного втручання екстракт пасифлори (500 мг) знижував передопераційну тривогу, не викликаючи седації та не змінюючи психомоторної функції в подвійному сліпому дослідженні [16] (рис. 3). За результатами іншого подвійного сліпого дослідження, екстракт пасифлори знижував передопераційну тривожність навіть у більшому ступені ($p<0,001$), ніж оксазепам (10 мг) [17].

Крім того, флавоноїди пасифлори, що є зворотними інгібіторами моноаміноксидази, зменшують розпад серотоніну та підвищують його концентрацію в міжсинаптичних щілинах нейронів [18]. Клінічно це виявляється зниженням тривожності, покращенням сну та ранкового настрою, при втомі — відновленням низького рівня нораденаліну та дофаміну в мезокортикальній корі, що сприяє мотивації до дії, поліпшенню рухової активності, абстрактному мисленню [14]. Також підтверджено сприятливий вплив тривалого вживання пасифлори на функцію пам'яті [19]. Її екстракт підсилює синтез таких ферментів, як моноамінооксидаза та декарбоксилаза глутамінової кислоти — учасників синтезу ГАМК [20]. Пасифлора демонструє позитивний ефект при епізодах тривоги, неспокою, безсоння та депресивних станах [21]. Її протитривожний ефект порівнянний з таким оксазепаму та мідазоламу, як свідчать результати систематичного огляду, але без надмірної седації [14].

Встановлено, що при нетяжких генералізованому тривожному та панічному розладах користь селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) замала та її співвідношення з ризиком може вважатися несприятливим [22]. До того ж протитривожна дія СІЗЗС розвивається повільно та поступово. У деяких випадках на початку лікування СІЗЗС виникає навіть парадоксальне посилення тривоги, особливо в молодому віці [23]. Підвищення рівнів серотоніну в головному мозку може призвести не тільки до розвитку серотонінового синдрому, а й до надмірного гальмування в мезокортикальному шляху головного мозку дофамінових нейронів із подальшим емоційним збідненням, яке виявляється зменшенням вираженості позитивних емоцій, мотивації, абстрактного мислення та послабленням прихильності до близьких людей [24]. Тобто застосовуючи СІЗЗС, слід пам'ятати про комплексну патофізіологію тривожних розладів та небезпеку незбалансованого впливу на шляхи нейромедіації, особливо при тривозі легкої та середньої тяжкості.

5-HTP — попередник серотоніну та мелатоніну, існують дослідження, що підтверджують позитивний вплив вживання 5-HTP для зменшення вираженості симптомів тривоги та депресії [25, 26].

Довголанцюгова нейтральна амінокислота, зокрема, 5-HTP, м'яко відновлює рівень серотоніну, природним шляхом усуває прояви тривоги, сприяє покращенню настрою, підвищує якість сну завдяки перетворенню в шишковидній залозі серотоніну в мелатонін [27]. Важливою особливістю застосування 5-HTP є його вплив на підвищення стресостійкості та активності завдяки нормалізації рівнів кортизолу, зокрема при втомі (покращення стресостійкості), сприянню зниженню при підвищеному рівні, що полегшує дію мелатоніну на ініціацію сну. Але найцікавіший ефект 5-HTP полягає у стимуляції нейропластичності, зокрема, утворенні нових серотонінергічних зв'язків між аксонами [28]. Подібні процеси дають можливість

пацієнту перейти від звичок, які сформувалися під час стресу, до нових, які приносять радість спілкування і задоволення, не зациклюватися на стресі, думати про нове та приємне (хобі, появу нових друзів, покращання спілкування з рідними та близькими).

Підвищенню концентрації ГАМК у головному мозку сприяє також екстракт валеріани — «рослинний валіум» (діазепам), завдяки пригніченню валереновою кислотою у його складі, ферменту, який руйнує ГАМК. Виявлено більш вибірковий, ніж у бензодіазепінів (α+γ), вплив (β_3) екстракту валеріани та валеренової кислоти на ГАМК-рецептори [29]. Завдяки цьому може бути реалізована м'яка седативна та протитривожна дія.

Але екстракт валеріани не лише звільняє ГАМК з-під п'яти «тривожного дракона». Він приборкує також активність його «невгамовних голів». Його активні компоненти мають багатопланову взаємодію зі шляхами обміну таких нейротрансмітерів, як адреналін, норадреналін та дофамін [29–31]. Екстракт валеріани (600 мг/добу) виявився принаймні таким самим ефективним, як оксазепам (10 мг/добу), за результатами 6-тижневого лікування в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 202 осіб у Німеччині [32]. Ефекти валеріани та оксазепаму сприйняті як дуже хороші 83 та 73% пацієнтів, а нетяжкі побічні ефекти відмічали у 28 та 36% учасників зазначених груп відповідно. При короткочасному вживанні перед ортопедичним втручанням екстракт валеріани також не поступався діазепаму за протитривожною дією [33].

Важливо, що екстракт валеріани та валеренова кислота є частковими агоністами серотонінового рецептора 5-HT5a, що експресується в багатьох ділянках головного мозку, включаючи кілька важливих нейронних компонентів «циркадного годинника», який регулює сон і неспання [34, 35]. Дослідження *in vivo* свідчить про значне підвищення рівня 5-HT та його метаболіту 5-гідроксиіндолоцтової кислоти (5-HIAA) у всіх проаналізованих ділянках головного мозку під впливом екстракту валеріани [36]. Агоністична дія на рецептор 5-HT5a посилює виділення мелатоніну, забезпечуючи прискорення засинання та збільшення тривалості безперервного сну [37].

Протитривожну дію екстракту валеріани оцінено в подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів із генералізованим тривожним розладом [38]. Результати подвійного сліпого дослідження свідчать про ефективність екстракту валеріани щодо симптомів тривоги та депресії в менопаузальний період [39]. Валеріана суттєво підвищувала якість сну, зменшувала вираженість симптомів тривоги та депресії у хворих на гемодіалізі за даними подвійного сліпого дослідження [40].

Меліса (Melissa officinalis), «насолода серця», як її називають, відома своїми протитривожними та спазмолітичними властивостями, знижує деградацію ГАМК [41] та чинить вегетостабілізувальну дію [28]. У 15-денному дослідженні пацієнтів з тривожним розладом легкої та середньої тяжкості 95% (19/20) пацієнтів відповіли на лікування, з них 70% (14/20) досягли повної ремісії тривоги, 85% (17/20) — безсоння та 70% (14/20) — обох порушень [42]. При цьому відмічали зниження емоційної нестабільності, когнітивних порушень, психосоматичних симптомів та проблем з мовленням.

Магній як модератор відповіді на стрес впливає на ряд нейромедіаторних систем. Він пригнічує вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів, а також діє як антагоніст рецепторів глутамату, знижує їх надмірну чутливість до збуджувальної дії глутамату. Магній необхідний для синтезу серотоніну, виявляє прямий посилювальний ефект на передачу сигналів серотонінових рецепторів 5-HT1A [43].

Тож що рекомендувати пацієнтам з проявами «астенічної тривоги», для яких важливо бути активними вдень, особливо якщо вони мають коморбідну патологію, зокрема артеріальну гіпертензію, вегетативну дисфункцію?

Проаналізувавши склад, ефективні дозування та якість (наявність сертифікатів якості субстанцій), ми зробили вибір на користь раціональної комбінації у формі дієтичної добавки ПасіВалеМ 5-HTP («Асфарма»), 30 таблеток в упаковці, яка містить стандартизовані та сертифіковані екстракти пасифлори (300 мг), валеріани (120 мг), меліси (80 мг), а також магній (100 мг) та 5-гідрокситриптофан (100 мг). Дуже важливо при виборі раціональної рослинної комбінації звертати увагу не тільки на склад, а ще й на дозування та якість (чи є сертифікати якості субстанцій). ПасіВалеМ 5-HTP відповідає цим вимогам.

Раціональна комбінація фітокомпонентів сприяє балансу спокою та активності. Дія компонентів ПасіВалеМ 5-HTP спрямована на зниження тривожності, збереження активності вдень, нормалізацію активності дофамінових, серотонінових і норадреналінових нейронів, секреції кортизолу і мелатоніну, що має значення при втомі.

ПасіВалеМ 5-HTP краще вживати по 1 таблетці зранку, можливо — двічі на добу протягом декількох тижнів. Дія компонентів ПасіВалеМ 5-HTP починається швидко, через 30 хв, проте для відновлення нейрометаболізму, формування нових міжаксонних зв'язків, повернення до хобі, інтересів, покращання соціального спілкування, для того, щоб вирватися із «вирви виснаження», потрібен час — мінімум 1 міс (30 днів використання по 1 таблетці на добу).

ПасіВалеМ 5-HTP має оптимально підібрану комбінацію компонентів, щоб підтримати вивільнення з «вирви виснаження» [30], адже зменшення вираженості психічних та соматичних симптомів має йти пліч-о-пліч із відновленням інтересу до життя, близьких людей, улюблених справ та хобі (рис. 4).

Рисунок 4 «Вирва виснаження», що полягає у відмові від улюблених справ, посиленні втоми, апатії під впливом тривоги та стресу

Тобто у більшості пацієнтів із нетяжкими тривожними розладами з проявами астенічної тривоги, в тому числі через хронічний стрес із-за війни, порушеннями з боку вегетативної нервової системи можна широко рекомендувати вживати ПасіВалеМ 5-HTP. Дія його компонентів може сприяти зниженню тривожності без втрати активності, покращити сон та створити умови для формування зацікавленості в повсякденному житті, дозволити перейти від звичок, що виникли в період стресу, до нової звички спокою.

Список використаної літератури

1. Gradus research company (2022) Опитування українців: особливості ментального здоров'я під час повномасштабної війни. gradus.app/documents/307/Gradus_Research____Mental_Health_Report_full_version.pdf.
2. Natarajan R., Northrop N.A., Yamamoto B.K. (2015) Protracted effects of chronic stress on serotonin-dependent thermoregulation. Stress, 18(6): 668–76.
3. Rosenkranz M.A. (2007) Substance P at the nexus of mind and body in chronic inflammation and affective disorders. Psychological Bulletin, 133(6): 1007–1037.
4. Di Giovanni G., Chagraoui A., Puginier E. et al. (2019) Reciprocal interaction between monoaminergic systems and the pedunculopontine nucleus: Implication in the mechanism of L-DOPA. Neurobiol. Dis., Aug; 128: 9–18.
5. Blier P., Briley M. (2011) The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. Neuropsychiatr. Dis. Treat., 7(Suppl. 1): 15–20.
6. Prokopová I. (2010) Noradrenalin a chování [Noradrenaline and behavior]. Cesk. Fysiol., 59(2): 51–8.
7. Qian H., Shu C., Xiao L. et al. (2022) Histamine and histamine receptors: Roles in major depressive disorder. Front Psychiatry. Sep 23; 13: 825591.
8. Zarrindast M.R., Khakpai F. (2015) The Modulatory Role of Dopamine in Anxiety-like Behavior. Arch. Iran Med. Sep; 18(9): 591–603.
9. Boshuisen M.L., Ter Horst G.J., Paans A.M. et al. (2002) rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. Biol. Psychiatry, 52: 126–135.
10. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. (2023) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessivecompulsive and posttraumatic stress disorders — Version 3. Part I: Anxiety disorders. World J. Biol. Psychiatry, 24(2): 79–117.
11. Shaw K., Turner J., Del Mar C. (2002) Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. Cochrane Database Syst. Rev., 1: CD003198.
12. Gomez A.F., Barthel A.L., Hofmann S.G. (2018) Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. Expert Opin. Pharmacother. Jun; 19(8): 883–894.
13. Cloos J.M., Ferreira V. (2009) Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. Curr. Opin. Psychiatry, 22(1): 90–95.
14. Janda K., Wojtkowska K., Jakubczyk K. et al. (2020) Passiflora incarnata in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. Nutrients, 12(12): 3894.
15. Akhondzadeh S., Naghavi H.R., Vazirian M. et al. (2001) Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. J. Clin. Pharm. Ther., Oct; 26(5): 363–7.
16. Movafegh A., Alizadeh R., Hajimohamadi F. et al. (2008) Preoperative oral Passiflora incarnata reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. Anesth. Analg. Jun; 106(6): 1728–32.
17. Azimaraghi O., Yousefshahi F., Khatavi F. et al. (2017) Both Oral Passiflora Incarnata and Oxazepam Can Reduce Pre-Operative Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Asian J. Pharm. Clin. Res., 10: 331–334.
18. Gad R., Eman S., Ebaid H. et al. (2022) Mitigating effects of Passiflora incarnata on oxidative stress and neuroinflammation in case of pilocarpine-Induced status epilepticus model. Journal of King Saud University — Science, 34: 101886.
19. Kim G.-H., Lim K., Yang H.S. et al. (2019) Improvement in neurogenesis and memory function by administration of Passiflora Incarnata L. extract applied to sleep disorder in rodent models. J. Chem. Neuroanat., 98: 27–40.
20. Toda K., Hitoe S., Takeda S. et al. (2017) Passionflower Extract Induces High-amplitude Rhythms without Phase Shifts in the Expression of Several Circadian Clock Genes in Vitro and in Vivo. Int. J. Biomed. Sci., 13(2): 84–92.
21. Kim M., Lim H.-S., Lee H.-H., Kim T.-H. (2017) Role Identification of Passiflora Incarnata Linnaeus: A Mini Review. J. Menopausal. Med., 23: 156–159.
22. de Vries Y.A., Roest A.M., Burgerhof J.G.M. et al. (2018) Initial severity and antidepressant efficacy for anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and posttraumatic stress disorder: An individual patient data meta-analysis. Depress Anxiety. Jun; 35(6): 515–522.
23. Turcotte-Cardin V., Vahid-Ansari F., Luckhart C. et al. (2019) Loss of Adult 5-HT1A Autoreceptors Results in a Paradoxical Anxiogenic Response to Antidepressant Treatment. J. Neurosci., 39(8): 1334–1346.
24. Barnhart W.J., Makela E.H., Latocha M.J. (2004) SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. J. Psychiatr. Pract., 10(3): 196–199.
25. Birdsall T.C. (1998) 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. Altern. Med. Rev. Aug; 3(4): 271–80.
26. Lindseth G., Helland B., Caspers J. (2015) The effects of dietary tryptophan on affective disorders. Arch. Psychiatr. Nurs. Apr; 29(2): 102–7. doi: 10.1016/j.apnu.2014.11.008. Epub 2014 Dec 9.
27. Maffei M.E. (2020) 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. Int. J. Mol. Sci. Dec 26; 22(1): 181. doi: 10.3390/ijms22010181.
28. Pratelli M., Migliarini S., Pelosi B. et al. (2017) Perturbation of Serotonin Homeostasis during Adulthood Affects Serotonergic Neuronal Circuitry. eneuro. 4. ENEURO.0376-16.2017.
29. Felgentreff F., Becker A., Meier B. et al. (2012) Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxy valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity. Phytomedicine, 19(13): 1216–1222.
30. Waggas A.M. (2007) Daily Dose effect of Valerian root extract on some Neurotransmitter contents in different Brain areas of male Albino Rats. Saudi J. Biol. Sci., 14(1): 163–176.
31. Jung H.Y., Yoo D.Y., Nam S.M. et al. (2015) Valerenic Acid Protects Against Physical and Psychological Stress by Reducing the Turnover of Serotonin and Norepinephrine in Mouse Hippocampus-Amygdala Region. J. Med. Food, 18(12): 1333–1339.
32. Ziegler G., Ploch M., Miettinen-Baumann A. et al. (2002) Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia — a randomized, double-blind, comparative clinical study. Eur. J. Med. Res., 7(11): 480–486.
33. Shahinfar J., Zeraati H., Masrorniya M. et al. (2016) Comparison of the Effects of Valerian Extract and Diazepam on Anxiety Before Orthopedic Surgery. Patient Saf. Qual.Improv., 4(4): 434–440.
34. Dietz B.M., Mahady G.B., Pauli G.F. et al. (2005) Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT5a receptor in vitro. Brain. Res. Mol. Brain. Res., 138(2): 191–197.
35. Dietz B.M., Mahady G.B., Pauli G.F. et al. (2005) Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT5a receptor in vitro. Brain. Res. Mol. Brain. Res., 138: 191–197.
36. Jung H.Y., Yoo D.Y., Kim W. et al. (2014) Valeriana officinalis root extract suppresses physical stress by electric shock and psychological stress by nociceptive stimulation-evoked responses by decreasing the ratio of monoamine neurotransmitters to their metabolites. BMC Complement. Altern. Med., 14: 476.
37. Schroeck J.L., Ford J., Conway E.L. et al. (2016) Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. Clin. Ther., 38(11): 2340–2372.
38. Andreatini R., Sartori V.A., Seabra M.L. et al. (2002) Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. Phytother. Res., 16(7): 650–654.
39. Kazemian A., Parvin N., Raeisi D.Z. et al. (2017) The effect of valerian on the anxiety and depression symptoms of the menopause in women referred to shahrekord medical centers. Faslnamah-i Giyahan-i Daruyi, 16: 96–101.
40. Tammadon M.R., Nobahar M., Hydarinia-Naieni Z. et al. (2021) The Effects of Valerian on Sleep Quality, Depression, and State Anxiety in Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-blind, Crossover Clinical Trial. Oman Med. J., 36(2): e255.
41. Yoo D.Y., Choi J.H., Kim W. et al. (2011) Effects of Melissa officinalis L. (lemon balm) extract on neurogenesis associated with serum corticosterone and GABA in the mouse dentate gyrus. Neurochem. Res., 36(2): 250–257.
42. Cases J., Ibarra A., Feuillère N. et al. (2011) Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. Med. J. Nutrition Metab., 4(3): 211–218.
43. Cuciureanu M.D., Vink R. (2011) Magnesium and stress. In: R. Vink, M. Nechifor (Eds.) Magnesium in the Central Nervous System. University of Adelaide Press.

УДК 393+355.01+364.28

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.239914

Понад рік війни та втрат: відродження з попелу горя для творення нового життя

О.О. Хаустова, І.В. Лещук

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Анотація. Після початку повномасштабного вторгнення росії в Україну чи не кожен українець відчув різке підвищення рівня стресу, мав приймати важливі, інколи доленосні рішення, дехто перебував чи перебуває в зоні активних бойових дій, переживає травматичний стрес, що загрожує психічному благополуччю. Однак війна не може тривати вічно. Те, що зруйноване (як матеріальне, так і психічне), може бути відновлене та покращене. Однак війну супроводжують незворотні зміни — смерть людей, що ніколи більше не повернуться. Це не можна змінити, але з цим доводиться примиритися, щоб жити далі. Точної статистики щодо загиблих немає, проте очевидно, що кожного дня десятки українських родин стикаються з горем. Горювання — переживання людини, спричинене втратою чогось важливого у її житті. Зазвичай про втрату та горе говорять, коли помирає близька людина, проте процес горювання може слідувати за втратою й інших важливих складових життя — роботи, домівки, домашнього улюбленця, можливості реалізуватися у значимих стосунках або професійній діяльності. У деяких випадках горювання може тривати роками, порушувати функціонування. Пандемія COVID-19 та війна забирають життя людей, роботу, руйнують звичний устрій життя та спричинюють переїзди. У цій статті розглянуто сутність процесу та можливі варіанти перебігу горювання внаслідок втрати близької людини та особливості допомоги особам з різними варіантами перебігу горювання.

Ключові слова: втрата, горе, війна, розлад пролонгованого горя, резилієнс.

Вступ

Протягом останнього року Україна та всі українці мають пристосовуватися до життя в умовах воєнного стану та безпосереднього зіткнення з реаліями війни, що може негативно позначитися на психічному благополуччі.

За даними досліджень, перший місяць воєнного стану ознаменувався більше ніж для половини українців станом психологічного дистресу, майже половина (46,8%) респондентів відмітили симптоми депресії, 12,1% — безсоння [1–3].

Аналізуючи дані щодо впливу воєнних дій на психічне здоров'я українців, зокрема внутрішньо переміщених осіб, M. Shevlin та співавтори (2022) зазначають, що 22% респондентів мали симптоми депресії, 18% — тривоги, 55% відмічали значний рівень соматизації, про потенційно небезпечне вживання алкогольних напоїв повідомили 14,3% чоловіків, поширеність посттравматичного стресового розладу (ПТСР), за критеріями Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11), становила 21% [4].

Дослідження досвіду війни у підлітків, які проживали на територіях, де велися активні бойові дії, виявило, що 60,2% з них стали свідками збройних нападів, 13,9% — жертвами насильства, 27,9% — були змушені переїхати зі своїх осель. Порівняно з підлітками, які проживали на територіях, де активні бойові дії не проводилися, внутрішньо переміщені підлітки із зони активних бойових дій мали значно підвищений ризик ПТСР, вираженої тривоги та депресії помірно тяжкого та тяжкого ступеня [5].

Дослідження внутрішньо переміщених осіб, що постраждали внаслідок збройного конфлікту в Колумбії та у ході конфлікту зазнали як психологічної травми, так і втрати, виявило, що 23,6% респондентів становили групу стійкості, у 23,3% розвинувся ПТСР, у 25,3% діагностовано розлад пролонгованого горя (РПГ), у 27,8% виявлено високий рівень дистресу із загальними високими значеннями РПГ та ПТСР [6].

Війна вже забрала та продовжує забирати життя українців — як військових, так і цивільних, тобто з кожним днем усе більша кількість осіб стикаються з горем через втрату близької людини. Найпоширенішими реакціями на втрату є завмирання, відмова вірити у факт смерті, гнів, відчуття несправедливості, порожнечі, плач, відчуття провини.

Втрати війни належать до травматичних: вони є переважно неочікуваними, насильницькими, часто людина, яка переживає втрату, сама знаходилася в умовах травматичного стресу [7]. Окремою проблемою стає можливість виконання поховальних ритуалів, контакту рідних з тілом померлого та прощання з померлим в умовах активних бойових дій. В умовах війни також часто відмічають множинні втрати — смерть кількох близьких людей в один момент або одна за одною. Усе вищезазначене може ускладнити перебіг нормального горювання, яке є адаптаційним процесом примирення з існуванням нової реальності, у якій немає померлого або втраченого [8].

Незважаючи на велику кількість інтенсивних тяжких переживань та проходження через страждання аж до повного примирення зі смертю, більшість людей проходять через цей процес фізіологічно та через певний час поновлюють своє повсякденне функціонування [9]. Разом з тим, зважаючи на обставини, які супроводжують війну, — потреба в постійній адаптації до умов, що швидко змінюються, перебування в тривалих стресогенних умовах, підвищення вірогідності потрапити під вплив певних факторів ризику та не піддатися впливу протекторних факторів патологічного горювання зумовлюють необхідність детального дослідження процесу горювання та варіантів його перебігу.

Поняття та психологічна сутність горювання

Горе — це психобіологічна реакція у відповідь на тяжку втрату. Найбільш точно горе описується відчуттям туги та смутку, а також наявністю думок, спогадів та образів померлого у свідомості людини, яка переживає горюван-

ня [10]. Типовими реакціями на втрату є також шок, невіра у смерть близької людини, високий рівень тривоги та інші прояви дистресу, гнів, сум, безсоння, втрата апетиту. Переживання втрати також включає відсутність відчуття передбачуваності, контролю, справедливості, віри в те, що ми можемо захистити своїх близьких, особливо тих, які від нас залежать. Центральними почуттями є самотність та безнадія, проте горювання — очікуваний, а значить, цілком нормальний процес, який спрямований на адаптацію людини до нових умов життя після втрати; його сутністю та завданням є примирення з існуванням нової реальності без втраченого.

У цілому прояви горя виявляються в афективній, когнітивній, поведінковій сферах (таблиця), а також можуть впливати на соматичне здоров'я людини, яка перенесла втрату [10].

Таблиця Прояви горювання в афективній, когнітивній та поведінковій сферах

Сфера проявів горювання	Можливі прояви
Афективна сфера	Відчай, страждання, тривога, страх, відчуття провини, самозвинувачення, ангедонія, відчуття самотності, шок, заперечення, уникання, туга
Когнітивна складова	Фіксація на думках про померлого, румінації, заперечення, занижена самооцінка, уявлення щодо безпорадності або безвиході, суїцидальні думки, відчуття нереальності, порушення пам'яті
Поведінкові прояви	Ажитація, напруження, неспокій, втома, надмірна активність, відчуження від соціального життя, плач, голосіння

Афективні прояви часто є відголосом відчуття розгублення та загублення в новій реальності. Такі відчуття можуть бути зумовлені не лише самим фактом смерті людини та плинності, кінцевості життя, а й роллю померлої особи в житті людини, яка горює (коли померла людина надавала при житті необхідну емоційну підтримку, була фактором економічної стабільності, задовольняла тим чи іншим чином потребу в безпеці), а також пусткою, яка поки що не може бути чимось заповнена.

Когнітивне опрацювання втрати також є нелегким процесом: людина може не визнавати втрату, або, попри розуміння невідворотності смерті, все одно чекати на повернення померлого. Можливе також відчуття присутності померлого або впевненість в опіці чи захисті її померлим. Вагому роль відіграє місце, яке посідали стосунки з померлим у житті людини, яка переживає горе. Якщо життя особи концентрувалося навколо ролі, яку вона виконувала у стосунках з померлим (повне ототожнення жінки з роллю матері або дружини), це може призвести до порушення самоідентичності, викликати негативні уявлення про себе як про поганого батька або партнера.

Поведінкові прояви в ході горювання змінюються від відображення першої реакції на факт втрати до намагань адаптуватися до нових умов. Мотивом поведінки при проходженні людиною ранніх етапів горювання часто виступає ідея «об'єднання» з померлим або повернення, хоч і нетривале, того часу, коли померлий був живий: повернення до місць або обставин, що пов'язані зі спільним перебуванням (перегляд фотографій, перебирання речей тощо).

Горювання також позначається на фізичному здоров'ї та функціонуванні організму: воно може виявлятися відсутністю апетиту, порушеннями сну, браком енергії або виснаженням, скаргами на соматичне здоров'я, змінами в роботі імунної та ендокринної систем, зниженням опірності організму, підвищеною хворобливістю та смертністю [11, 12].

Подібне різноманіття симптомів свідчить про те, що досвід переживання втрати є дуже індивідуальним як за сукупністю, так і за динамікою проявів. На сьогодні науковий світ відходить від стадійної моделі проживання втрати за E. Kübler-Ross, D. Kessler (2005) [12] та стверджує, що люди дуже різні у проявах свого горювання [14]: стадії заперечення, гніву, торгу, депресії, прийняття можуть змінюватися, не дотримуючись описаної черговості, деякі стадії можуть бути відсутні взагалі, тривалість різних стадій також варіюватиме за часом та інтенсивністю проявів. Навішування ярликів та стандартів «правильного», тобто стадійного, горювання може бути шкідливим, спричиняючи порушення або уповільнення процесу адаптації через уявлення про те, що людина горює «неправильно» (наприклад, не відчуває гніву чи заперечення).

Психологічною основою горювання є дистрес розлуки — гостра емоційна реакція, спричинена втратою, що супроводжується тугою, відчаєм, фіксацією на думках та переживаннях, пов'язаних із втратою. При нормальному перебігу горювання дистрес розлуки зменшується з часом, потім поступово зникає зовсім, змінюючись примиренням, що супроводжується поверненням до звичного повсякденного функціонування.

У ході горювання, що є процесом адаптації до нової реальності — реальності без втраченої людини, людина вирішує три завдання:

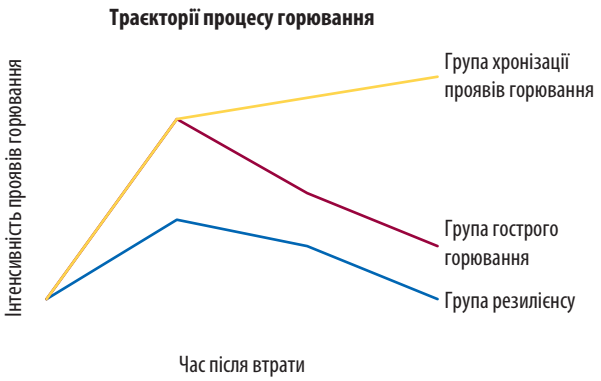
- усвідомлює зміну обставин життя (тобто факт того, що близька людина померла і більше не повернеться);
- дає волю тяжким емоціям, не блокуючи їх, а виявляючи назовні в різний спосіб;
- пристосовується до нової реальності, продовжує ефективно функціонувати в усіх сферах свого життя, включаючи обставини, що супроводжуються відчуттям радості та позитивними емоціями, повноцінне дозвілля та залучення до розваг [15].

Особливості перебігу горювання також тісно пов'язані з культуральними особливостями та традиціями, починаючи з поховальних ритуалів, які окреслюють соціально прийняту в певній місцевості траурну поведінку та тривалість трауру, закінчуючи тим, яку підтримку та протягом якого періоду надає громада людині в горюванні [16].

Траєкторії горя. Коли горювання перестає бути цілющим

За результатами лонгітудинального дослідження перебігу горювання, в осіб, які постраждали від стихійного лиха [17], виявлено, що 41% з них були резилієнтними до втрати, тобто демонстрували низький рівень симптомів тривалого горя в період 1–6 років після втрати; до групи траєкторії відновлення або гострого горювання — 48% респондентів — увійшли особи, які на ранніх етапах горювання виявляли виражені симптоми емоційного дистресу (гостра реакція), але вираженість цих симптомів зменшилася з часом, 11% респондентів демонстрували хронізацію проявів горювання — безперервну наявність інтенсивних симптомів, яка виявлялася протягом 6 років спостереження після перенесеної втрати (автори зазначають, що перше оцінювання симптоматики горя проводилося через 14 міс після втрати) та характеризувалося низьким рівнем прийняття факту загибелі близької людини (рисунок).

Рисунок Траєкторії процесу горювання



Автори зазначають, що до групи, яка відображає траєкторію резилієнсу, увійшла менша кількість людей, ніж очікували, що, напевно, пов'язано з травматичним стресом, які пережили респонденти. У цьому дослідженні автори не виявили, що множинна втрата є фактором ризику формування пролонгованого горя.

Відповідно до когнітивно-поведінкової концепції хронізації горя та переходу нормального горювання в патологічне зумовлює відсутність інтеграції втрати в існуючі уявлення (людина до кінця не змогла інтегрувати факт втрати та її незворотності до своєї картини життя та самоідентичності, що супроводжується триваючим відчуттям шоку, почуттям невизначеності себе та «нереальності» втрати), дезадаптивні уявлення про себе (меншовартість, самозвинувачення), майбутнє (відсутність бачення сенсу життя без померлого), переживання втрати, реагування на втрату (катастрофізація неправильних інтерпретацій проявів горювання), тривожне уникнення зовнішніх або внутрішніх джерел нагадування про втрату та депресивне уникання звичних раніше повсякденних активностей [15].

Горе саме по собі не є патологією: більшість людей, які пережили втрату, зможуть повернутися до нормального функціонування після проживання здорового горювання, проте у 10% осіб нормальне горювання може перетворитися на пролонговане [18, 19]. РПГ є новою діагностичною категорією, яка увійшла як до МКХ-11, так і до The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR).

Відповідно до МКХ-11 критеріями встановлення РПГ є наявність протягом щонайменше 6 міс відчуття постійної та всепроникаючої туги за померлим та/або постійної та всепоглинаючої когнітивної заклопотаності померлим у поєднанні з будь-яким з 10 додаткових проявів інтенсивного емоційного болю [20].

Критерії РПГ за DSM-5-TR передбачають наявність втрати в анамнезі >12 міс тому. Самі прояви патологічного горювання схожі на ті, що зазначені у МКХ-11 [21].

При оцінці наявності чи відсутності РПГ варто враховувати критерій часу, вираженість симптомів та динаміку їх інтенсивності в часі, вплив, який переживання проявів втрати чинить на життя. При патологічному перебігу інтенсивність симптомів не знижується з часом, а підвищується, або зберігається на дестабілізуючому високому рівні протягом >6 міс горювання (або >12 міс за DSM-5-TR).

Дослідження траєкторії тривалого горя протягом 27 міс встановило, що 25% респондентів, у яких на ранніх етапах горювання виявляли симптоми високої інтенсивності, одужали в період 6–12 міс після втрати [22]. Слід звернути увагу на необхідність моніторингу інтенсивності симптомів горя в часі. РПГ — це патологія тривалості та інтенсивності симптомів, а не їх наявності як таких [23].

Фактори ризику РПГ

До досліджуваних факторів ризику розвитку РПГ належать жіноча стать, низький рівень соціально-економічного благополуччя, висока інтенсивність симптомів на ранніх етапах горювання, наявність депресивних або тривожних розладів в анамнезі, втрата дитини або партнера, раптовість та непередбачуваність смерті близької людини, підтримка оточення протягом горювання [24–28].

Дослідження, проведене в Японії [29], виявило такі психологічні фактори ризику, як залежність від померлого, виражене відчуття жалю, інтенсивне самозвинувачення та гальмування вираження гнівливого афекту; до факторів середовища автори віднесли самотність та ізоляцію, неможливість визнати втрату та возз'єднатися з померлим. Дослідження, проведене в Китаї [30], виявило зв'язок підвищення вірогідності розвитку РПГ з віком респондентів (найбільш уразливими виявилися особи віком 41–60 років), хорошими стосунками між тим, хто горює, та померлим при його житті та фактом спільного проживання особи в горюванні з померлою особою перед її смертю.

Фактори ризику розвитку РПГ, що будуть релевантними для українського культурного середовища, на сьогодні не є дослідженими, питання впливу традицій соціальної підтримки особи, яка горює, впливу дотримання ритуалів поховання, особливо в умовах війни та пандемії, та травматичного впливу власне війни та пандемії на ризики розвитку патологічного горювання залишаються відкритими.

Ускладнене та пролонговане горювання: у чому різниця?

Відмінним від пролонгованого горя поняттям є ускладнене горювання. У цьому разі мова йде про приєднання до процесу горювання інших станів, які відповідають діагностичним критеріям психічних розладів (депресія, тривожні розлади або ПТСР).

Ці розлади можуть також бути коморбідними з РПГ. Загалом коморбідність РПГ з психічними розладами становить 75% (з депресією — 55%, ПТСР — 48%, тривожними розладами — 62%) [31]. Перехід горювання у пролонговане пов'язаний з хронізацією депресії, наявністю суїцидальних ідеацій та ризиком суїцидальної поведінки [32] навіть при контролі депресії та ПТСР. Досліджувалася та виявлена коморбідність із вживанням психоактивних речовин та порушенням соматичного здоров'я, проблемами зі сном [33, 34].

РПГ є відмінним від депресії, тривожних розладів та ПТСР, попри певну схожість симптомів та можливість коморбідності між цими розладами [35–37]. Центральними переживаннями при РПГ є сильна туга або фіксація (заклопотаність) померлим у поєднанні з сильним емоційним болем, пов'язаним зі втратою (неможливість прийняти смерть, гнів, гіркота, відсутність сенсу життя). Людина з РПГ відчуватиме радше пригнічення, пов'язане з втратою, а людина з депресією матиме стійкий знижений настрій та зниження інтересу та задоволення від раніше приємної діяльності. Поведінка людини з депресією буде швидше пасивною з відстороненням від оточення, тоді як при РПГ особа може шукати підтримки оточення, при ПТСР відзначатиметься уникаюча поведінка, що спря-

мована на зниження вірогідності контакту з тригером, який активує флешбеки. При РПГ відмічається фіксація пам'яті на обставинах втрати, при депресії негативні уявлення можуть стосуватися власне людини, її бачення майбутнього та спогадів про минуле, при РПГ усі подібні уявлення зосереджені навколо померлого, а при ПТСР — на травматичній події, яку пережила людина [15].

Група резилієнсу, яка вона? Що робить людину стійкою?

G.A. Bonanno та співавтори (2001) [38] зазначають, що стійкість під час втрати визначається здатністю людини підтримувати безперервну самоідентичність та соціальну ідентичність. Враховуючи те, що стабільність самосприйняття формується в контексті повторюваних взаємодій з іншими людьми, стає зрозумілим, що інколи від горюючої людини можна почути про те, що «з близькою людиною померла частинка її самої». Разом з тим особистість людини є складною та багатогранною, вона відіграє різні соціальні ролі в різних взаємодіях. Навіть у стосунках з найближчими людьми особа проявляється багатьма різними способами. Гнучкість у самосприйнятті та оцінка себе як різнобічної особистості, яка може набувати нового досвіду та відігравати різні соціальні ролі, сприяє успішній адаптації до умов життя, які постійно змінюються. Дослідники виокремлюють 4 процеси, що зберігають або відновлюють самоідентичність людини, яка пережила втрату:

Особливості світогляду та переконань

Яким чином людина відповідно до свого світосприйняття трактує складні життєві події, у тому числі смерть значимого близького: якщо факт кінцевості життя активно заперечується, така втрата передбачувано призведе до високого рівня дистресу. Відбувається зіткнення з екзистенційними питаннями, а для відновлення функціонування людина потребуватиме пошуку та інтеграції нового сенсу у своє життя.

Самовдосконалення та позитивні уявлення про себе

Особи, у житті яких чільне місце посідає саморозвиток, які звикли спиратися на себе, відчувати себе, розуміти свої потреби та шляхи їх задоволення, очікувано будуть більш стійкими в переживанні втрати, ніж особи зі зниженою самооцінкою. Складні життєві події сприймаються як випробування переконань особи в собі та своїх уявленнях та є викликом, подолання якого посилює самоствердження, правильність переконань. Таким чином, резилієнтні особи захищають свою цілісність. Одним із механізмів самопідтримки є порівняння власних обставин з обставинами людей, які перебувають у більш скрутному становищі. Незважаючи на те що подібні порівняння можна вважати певною мірою такими, що знецінюють власний досвід, для осіб із вираженим резилієнсом вони можуть бути гальмівними щодо твердження про несправедливість світу.

Зосередження на конкретних складових особистості

Концентрація на своїй поведінці та виконанні соціальних ролей може сприяти швидкому поновленню або неперервності ідентичності.

Ефективне регулювання емоцій

Негативні емоції при переживанні напружених та травмуючих життєвих подій виконують короткострокові адаптивні функції. Гнів мобілізує ресурси, які можна спрямувати на виживання та боротьбу з небезпекою, туга та сум спонукають до роздумів. Проте часте повторення негативних емоцій може сформувати дезадаптивні моделі поведінки. Здатність до усвідомлення та управління емоціями може позначитися на соціальному функціонуванні. Тривалі та виражені прояви гніву очікувано зумовлюватимуть зниження доступу до підтримки оточуючих, так як і постійна потреба в підтримці та увазі з їх боку. Вираження позитивних емоцій, особливо в товаристві людей, які надають підтримку, сприяють успішній адаптації до втрати.

Втрати і війна. Насильницька втрата, зниклі безвісти

Окремим різновидом втрати є травматична, яка виникає в екстремальних, травматичних обставинах — в умовах війни, природних катаклізмів, терактів тощо. Травматична втрата характеризується неочікуваністю смерті близької людини та є фактором ризику формування ускладненого чи патологічного горювання [8, 28]. Для війни характерні також переживання множинних втрат та залучення самої особи, яка пережила втрату, до умов тривалого травматичного стресу.

Реалії війни також впливають на доступність підтримки з боку соціуму, особливо інших знайомих чи близьких людей. Тимчасово переміщені та внутрішньо переміщені особи, які дізнаються про втрату, не завжди мають доступ до необхідної їм соціальної підтримки. Багато родин розділені війною, тож присутність близьких людей, які можуть надати підтримку та розділити втрату з тими, хто горює, не завжди є можливою.

За результатами досліджень [39], непередбачувана або насильницька втрата близької людини є однією з найпоширеніших життєвих подій, які призводять до ПТСР. Дослідження, проведене в Ізраїлі [40], виявило ознаки патологічного горювання через 2,5 року після втрати у 30% батьків, які пережили втрату, пов'язану з бойовими діями. Переживання травматичної втрати може супроводжуватися вираженим відчуттям провини: звинуваченням як себе в тому, що докладено не всіх можливих зусиль для збереження життя дорогої людини, так і оточуючих [8]. Відчуття несправедливості світу, де можлива втрата близької людини, та звинувачення когось у смерті близької людини можуть збільшити тривалість та вираженість депресії та РПГ.

У ході війни рідні загиблої особи не завжди мають змогу попрощатися з тілом та провести поховальний ритуал, який сам по собі має «цілющі» властивості та спрямований на усвідомлення втрати, опрацювання емоцій через прощання з померлою людиною, а споглядання понівеченого, інколи до невпізнаваності, тіла може посилити дистрес.

Якщо факт смерті близької особи є офіційно підтвердженим, а людина знаходиться занадто далеко або не має можливості приїхати на поховання, це, з одного боку, може спровокувати відчуття провини, з іншого — подовжити заперечення та неусвідомлення факту смерті через відсутність об'єктивних доказів у вигляді тіла померлого. Несприятливими також можуть стати ізоляція та відсутність підтримки близьких людей, які на момент повідомлення про смерть можуть знаходитися надто далеко, щоб бути присутніми фізично та емоційно, надаючи підтримку стільки часу, скільки потребує людина для вираження свого гострого горя.

Інколи тіло ідентифікованого військовослужбовця через обставини має бути похованим далеко від дому, тоді допомо-

гою для родини воїна може бути проведення символічного ритуалу прощання з померлим, що даватиме змогу зустрітися з реальністю втрати. У цьому разі залишається можливість перепоховання тіла через певний час та доопрацювання переживань. Важливим є також наявність могили — місця, до якого особа, яка горює, може повертатися, та матеріальне підтвердження того, що близької людини більше немає.

Окремим питанням постає невідомість щодо втрачених безвісти осіб. Рідні не знають напевно, чи жива особа, чи вже загибла. Тіла загиблих можуть бути не знайденими або понівеченими з неможливістю ідентифікації, у такому разі ритуал поховання не відбудеться зовсім. Відсутність офіційного підтвердження смерті може провокувати занепокоєння та заперечення найімовірнішого результату; немає не лише усвідомлення, але й факту незворотності втрати, допоки не буде отримане офіційне підтвердження про смерть, залишатиметься місце для надії. Якщо в інших випадках відчуття надії може чітко визначатися як позитивне, надаючи ресурс для переживання складної ситуації, то при неоднозначній втраті надія є не настільки переконливо позитивною. Очікування на повернення близької людини додому живою в довготривалій перспективі спричиняє відчуття занепокоєння та тривоги. Такі відчуття тримають у напруженні та невідомості, проте визнання, що людина загинула, може супроводжуватися самозвинуваченням у тому, що, визнаючи її мертвою, рідні зраджують надії на її повернення.

Невизначеність статусу родини як такої, що втратила близького або чекає на його повернення, також утруднює отримання соціальної підтримки, яка розрахована для осіб, які перебувають у процесі горювання після втрати близької людини, а також унеможливлює проведення ритуалу поховання, прощання та повноцінного трауру [41]. По суті людина, яка має нічим не підкріплювану надію, не має можливості для повноцінної адаптації до життя без рідної людини, яка зникла, хоча і всі логічні обґрунтування свідчать про те, що вона загинула. У цьому разі надія підкріплює відчай, а відчай підкріплює надію.

За результатами досліджень, неоднозначність втрати пов'язана з вищим ризиком формування психічних розладів (РПГ, ПТСР, тривожних розладів, депресії), пов'язаних з таким типом втрат [42].

Для втрати в обставинах насилля поширеним виходом є поєднання горювання та посттравматичних стресових реакцій, прояви ПТСР у вигляді флешбеків та інтрузій можуть перешкоджати нормальному перебігу горювання.

Рідні осіб, які померли насильницькою смертю, мали підвищений ризик негараздів з психічним здоров'ям у вигляді РПГ, тривалого великого депресивного епізоду [43, 44].

Таким чином, життя та смерть в умовах війни на території нашої країни накладають свої жорстокі відбитки на процес нормального горювання та певною мірою ускладнюють відновлення.

Допомога людині, яка переживає втрату

Під час роботи з пацієнтом з втратою в анамнезі важливо чітко визначити необхідний обсяг допомоги. Так, більшість людей пройдуть через фізіологічний, неускладнений процес горювання та повністю відновляться, повернувшись до нормального функціонування. Такі люди не потребують висококваліфікованої психологічної допомоги або специфічних інтервенцій. Важливу увагу варто приділити зазначеним факторам ризику, а також наявності протекторних факторів, в умовах війни в першу чергу — задоволенню базових потреб та достатній соціальній підтримці. Доцільною є нормалізація індивідуального процесу переживання втрати та дослідження поточного психічного стану людини на предмет коморбідних проблем із психічним здоров'ям. Важливо враховувати інтенсивність та динаміку симптомів горювання, які має людина [45]. Варто зазначити, що прояви горя, які протягом певного часу знизилися, можуть транзиторно посилюватися в періоди згадування про померлого або в дати, пов'язані з померлим (річниця народження чи смерті, особливі особисті дати) [46].

Пацієнтам із супутніми депресивними, тривожними розладами, порушеннями сну, суїцидальними думками доцільно надавати психологічну та медикаментозну допомогу відповідно до їх стану за наявними протоколами.

У допомозі особам із РПГ чільне місце посідає психотерапія. Досліджене використання когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) [47], майндфулнесорієнтованої терапії [48], терапії, орієнтованої на співчуття, в роботі з РПГ, щодо ефективності якої дискусії досі тривають [49].

КПТ у роботі з РПГ спрямована на інтеграцію факту втрати в особисту реальність та світосприйняття, робочу модель стосунків, роботу над дезадаптивними когніціями, зменшенням депресивного та тривожного уникання. Використовуються техніки експозиції, когнітивної реструктуризації, поведінкової активації. Важливим є залучення в терапевтичний процес людини з оточенням, яке надає підтримку, сприяє усвідомленню незворотності втрати та зустрічі з емоційним болем, відновленню довіри до світу, до себе, можливість щасливого майбутнього, відновлення повноцінного функціонування. Терапевт може використовувати також специфічні додаткові втручання — письмові завдання, уявні розмови з померлим, терапевтичні ритуали, спрямовані на прощання з померлим [15].

Медикаментозне лікування при РПГ не є обґрунтованим, а застосування антидепресантів буде ефективним лише у разі супутньої депресії та стосовно власне депресивних симптомів [46].

Висновки

Більшість осіб, які стикнулися в цю тяжку годину зі смертю близької людини, пройде через процес нормального горювання та повернеться до нормального, повноцінного життя, але навіть у таких випадках корисною може бути медико-психологічна реабілітація. Фахівці, які працюють з людьми в горюванні, мають бути пильними щодо динаміки горя, відсутності супутньої патології та факторів, що можуть сприяти формуванню патологічного горювання, та бути обізнаними в сучасних підходах до надання допомоги при різних станах окремо або у їх поєднанні не тільки задля ефективної допомоги, а й в першу чергу, щоб не зробити гірше та не перешкоджати нормальному пристосуванню людини до нових умов [50]. Колеги — спеціалісти сфери охорони психічного здоров'я зі всього світу активно долучилися до співпраці з українськими фахівцями, концентруючись навколо розв'язання нових викликів, задля посилення стійкості українців. Прикладом подібної співпраці є проєкт «Hot topics» за підтримки Мережі травматичного стресу Європейського коледжу нейропсихофармакології (European College of Neuropsychopharmacology), у якому експерти з травматичного стресу та фахівці охорони психічного здоров'я з усього

світу та України діляться досвідом [51]. Прикладом діалогу експертів є «Короткі поради щодо виживання для цивільних осіб в умовах військового стресу» («Brief advice on survival for civilians in the circumstances of war stress») професора A. Shalev [52] та «Відповідь на доповідь Ар'є Шалева «Пережити труднощі війни. Короткі поради щодо виживання мирного населення в умовах воєнного стресу» професора О. Чабана [53].

В умовах війни суспільству як ніколи важливо згуртуватися та усім разом працювати над відновленням зруйнованого (як матеріального, так і емоційного) та зміцненням самоідентичності, бути уважними до себе та до тих, хто поряд, задля надання завчасної необхідної підтримки. Формуючи стійкість кожного українця та української нації в цілому, поглиблюючи самосвідомість, ми робимо себе менш уразливими в реаліях постійного стресу та постійно відновлюємося, навіть переживаючи тяжкі часи чисельних та різноманітних втрат.

Список використаної літератури

1. Heeke C., Stammel N., Heinrich M., Knaevelsrud C. (2017) Conflict-related trauma and bereavement: exploring differential symptom profiles of prolonged grief and posttraumatic stress disorder. BMC Psychiatry, 17(1). doi.org/10.1186/s12888-017-1286-2.
2. Habib A., Stevelink S.A.M., Greenberg N., Williamson V. (2018) Post-traumatic growth in (ex-) military personnel: review and qualitative synthesis. Occupational Medicine, 68(9): 617–625. doi.org/10.1093/occmed/kqy140.
3. Xu W., Pavlova I., Chen X. et al. (2023) Mental health symptoms and coping strategies among Ukrainians during the Russia-Ukraine war in March 2022. Int. J. Soc. Psychiatr., 002076402211439. doi.org/10.1177/00207640221143919.
4. Shevlin M., Hyland P., Karatzias T. et al. (2022) The Ukraine crisis: Mental health resources for clinicians and researchers. J. Traumat. Stress. doi.org/10.1002/jts.22837.
5. Osokina O., Silwal S., Bohdanova T. et al. (2022) Impact of the Russian Invasion on Mental Health of Adolescents in Ukraine. J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatr. doi.org/10.1016/j.jaac.2022.07.845.
6. Magne H., Jaafari N., Voyer M. (2021) La croissance post-traumatique : un concept méconnu de la psychiatrie française. L'Encéphale, 47(2): 143–150. doi.org/10.1016/j.encep.2020.05.021.
7. Boelen P. A., Olff M., Smid G.E. (2019) Traumatic loss: Mental health consequences and implications for treatment and prevention. Eur. J. Psychotraumatol., 10(1): 1591331. doi.org/10.1080/20008198.2019.1591331.
8. Kristensen P., Weisæth L., Heir T. (2012) Bereavement and Mental Health after Sudden and Violent Losses: A Review. Psychiatry: Int. Biol. Proc., 75(1): 76–97. doi.org/10.1521/psyc.2012.75.1.76.
9. Bonanno G.A. (2004) Loss, Trauma, and Human Resilience: Have We Underestimated the Human Capacity to Thrive After Extremely Aversive Events? Am. Psychol., 59(1): 20–28. doi.org/10.1037/0003-066x.59.1.20.
10. Pop-Jordanova N. (2021) Grief: Aetiology, Symptoms and Management. PRILOZI, 42(2): 9–18. doi.org/10.2478/prilozi-2021-0014.
11. O'Connor M.-F. (2019) Grief: A Brief History of Research on How Body, Mind, and Brain Adapt. Psychosomatic Med., 81(8): 731–738. doi.org/10.1097/PSY.0000000000000717.
12. Kübler-Ross E., Kessler D. (2005) On Grief & Grieving: Finding the Meaning of Grief Through the Five Stages of Loss. Simon & Schuster.
13. Stroebe M., Schut H., Stroebe W. (2007) Health outcomes of bereavement. The Lancet, 370(9603): 1960–1973. doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61816-9.
14. Stroebe M., Schut H., Boerner K. (2017) Cautioning health-care professionals: Bereaved persons are misguided through the stages of grief. OMEGA — J. Death and Dying, 74(4): 455–473. doi.org/10.1177/0030222817691870.
15. Boelen P. (2022) Prolonged grief disorder: Nature, risk-factors, assessment, and cognitive-behavioural treatment. Psychosomatic Med. General Pract., 7(2): e0702375–e0702375. doi.org/10.26766/pmgp.v7i2.375.
16. Penman E.L., Breen L.J., Hewitt L.Y., Prigerson H.G. (2014) Public Attitudes About Normal and Pathological Grief. Death Studies, 38(8): 510–516. doi.org/10.1080/07481187.2013.873839.
17. Sveen J., Johannesson B.K., Cernvall M., Arnberg F.K. (2018) Trajectories of prolonged grief one to six years after a natural disaster. PLoS ONE, 13(12): e0209757. doi.org/10.1371/journal.pone.0209757.
18. Prigerson H. (2004) Complicated grief. Bereavement Care, 23(3): 38–40. doi.org/10.1080/02682620408657612.
19. Nielsen M.K., Carlsen A.H., Neergaard M.A. et al. (2019) Looking beyond the mean in grief trajectories: A prospective, population-based cohort study. Soc. Sci. Med., 232: 460–469. doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.10.007.
20. icd.who.int/en.
21. www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Practice/DSM/DSM-5-TR/APA-DSM5TR-ProlongedGriefDisorder.pdf.
22. Djelantik A.A.A., Manik J., Robinaugh D.J., Boelen P.A. (2022) The course of symptoms in the first 27 months following bereavement: A latent trajectory analysis of prolonged grief, post-traumatic stress, and depression. Psychiatr. Res., 311: 114472. doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114472.
23. Maciejewski P.K., Maercker A., Boelen P. A., Prigerson H.G. (2016) «Prolonged grief disorder» and «persistent complex bereavement disorder», but not «complicated grief», are one and the same diagnostic entity: an analysis of data from the Yale Bereavement Study. World Psychiatry, 15(3): 266–275. doi.org/10.1002/wps.20348.
24. Doering B.K., Barke A., Vogel A. et al. (2022) Predictors of Prolonged Grief Disorder in a German Representative Population Sample: Unexpectedness of Bereavement Contributes to Grief Severity and Prolonged Grief Disorder. Front. Psychiatr., 13. doi.org/10.3389/fpsyt.2022.853698.
25. Dennis H., Eisma M.C., Breen L.J. (2021) Public Stigma of Prolonged Grief Disorder. J. Nervous Mental Dis. doi.org/10.1097/nmd.0000000000001427.
26. Nielsen M.K., Neergaard M.A., Jensen A.B. et al. (2017) Predictors of Complicated Grief and Depression in Bereaved Caregivers: A Nationwide Prospective Cohort Study. J. Pain Symptom Management, 53(3): 540–550. doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.09.013.
27. Lenger M.K., Neergaard M.A., Guldin M.-B., Nielsen M.K. (2020) Poor physical and mental health predicts prolonged grief disorder: A prospective, population-based cohort study on caregivers of patients at the end of life. Palliat. Med., 34(10): 1416–1424. doi.org/10.1177/0269216320948007.
28. Heeke C., Kampisiou C., Niemeyer, H., Knaevelsrud C. (2017) A systematic review and meta-analysis of correlates of prolonged grief disorder in adults exposed to violent loss. Eur. J. Psychotraumatol., 8(Sup. 6): 1583524. doi.org/10.1080/20008198.2019.1583524.
29. Shimizu K. (2020) Risk factors of severe prolonged grief disorder among individuals experiencing late-life bereavement in Japan: A qualitative study. Death Studies, 1–9. doi.org/10.1080/07481187.2020.1728427.
30. Yi X., Gao J., Wu C. et al. (2018) Prevalence and risk factors of prolonged grief disorder among bereaved survivors seven years after the Wenchuan earthquake in China: A cross-sectional study. Int. J. Nurs. Sci., 5(2): 157–161. doi.org/10.1016/j.ijnss.2018.04.001.
31. Simon N.M., Shear K.M., Thompson E.H. et al. (2007) The prevalence and correlates of psychiatric comorbidity in individuals with complicated grief. Comprehensive Psychiatr., 48(5): 395–399. doi.org/10.1016/j.comppsych.2007.05.002.
32. Latham A.E., Prigerson H.G. (2004) Suicidality and Bereavement: Complicated Grief as Psychiatric Disorder Presenting Greatest Risk for Suicidality. Suicide and Life-Threatening Behavior, 34(4): 350–362. doi.org/10.1521/suli.34.4.350.53737.
33. Marques L., Bui E., LeBlanc N. et al. (2013) COMPLICATED GRIEF SYMPTOMS IN ANXIETY DISORDERS: PREVALENCE AND ASSOCIATED IMPAIRMENT. Depression and Anxiety, 30(12), 1211–1216. doi.org/10.1002/da.22093.
34. Lancel M., Stroebe M., Eisma M.C. (2020) Sleep disturbances in bereavement: A systematic review. Sleep Medicine Reviews, 53: 101331. doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101331.
35. Prigerson H.G., Frank E., Kasl S.V., Reynolds Ch.F. (1995) Complicated grief and bereavement-related depression as distinct disorders: preliminary empirical validation in elderly bereaved spouses. Am. J. Psychiatr., 152(1): 22–30. doi.org/10.1176/ajp.152.1.22.
36. Boelen P.A., van den Bout J. (2005) Complicated Grief, Depression, and Anxiety as Distinct Postloss Syndromes: A Confirmatory Factor Analysis Study. Am. J. Psychiatr., 162(11): 2175–2177. doi.org/10.1176/appi.ajp.162.11.2175.
37. Spuij M., Reitz E., Prinzie P. et al. (2012) Distinctiveness of symptoms of prolonged grief, depression, and post-traumatic stress in bereaved children and adolescents. Eur. Child Adolesc. Psychiatr., 21(12): 673–679. doi.org/10.1007/s00787-012-0307-4.

38. Bonanno G.A., Papa A., O'Neill K. (2001) Loss and human resilience. Applied and Preventive Psychology, 10(3): 193–206. doi.org/10.1016/s0962-1849(01)80014-7.
39. Houwen K. van der, Stroebe M., Stroebe W. et al. (2010) Risk Factors for Bereavement Outcome: A Multivariate Approach. Death Studies, 34(3): 195–220. doi.org/10.1080/07481180903559196.
40. Ginzburg K., Geron Y., Solomon Z. (2002) Patterns of Complicated Grief among Bereaved Parents. OMEGA — Journal of Death and Dying, 45(2): 119–132. doi.org/10.2190/xuw5-qgq9-kcb8-k6ww.
41. Hollander T. (2016) Ambiguous Loss and Complicated Grief: Understanding the Grief of Parents of the Disappeared in Northern Uganda. J. Fam. Theor. Rev., 8(3): 294–307. doi.org/10.1111/jftr.12153.
42. Crocker R.M., Reineke R.C., Ramos Tovar M.E. (2021) Ambiguous Loss and Embodied Grief Related to Mexican Migrant Disappearances. Med. Anthropol., 1–14. doi.org/10.1080/01459740.2020.1860962.
43. Heeke C., Kampisiou C., Niemeyer H. et al. (2017) A systematic review and meta-analysis of correlates of prolonged grief disorder in adults exposed to violent loss. Eur. J. Psychotraumatol., 8(Sup. 6): 1583524. doi.org/10.1080/20008198.2019.1583524.
44. Brent D., Melhem N., Donohoe M.B. et al. (2009) The Incidence and Course of Depression in Bereaved Youth 21 Months After the Loss of a Parent to Suicide, Accident, or Sudden Natural Death. Am. J. Psychiatr., 166(7): 786–794. doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08081244.
45. Boelen P.A. (2016) Improving the understanding and treatment of complex grief: an important issue for psychotraumatology. Eur. J. Psychotraumatol., 7(1): 32609. doi.org/10.3402/ejpt.v7.32609.
46. Szuhany K.L., Malgaroli M., Miron C.D. et al. (2021) Prolonged Grief Disorder: Course, Diagnosis, Assessment, and Treatment. FOCUS, 19(2): 161–172. doi.org/10.1176/appi.focus.20200052.
47. Boelen P.A., Lenferink L.I.M., Spuij M. (2021) CBT for Prolonged Grief in Children and Adolescents: A Randomized Clinical Trial. Am. J. Psychiatr., 178(4): appi.ajp.2020.2. doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20050548.
48. Kumar S.M. (2013) Mindfulness for Prolonged Grief. New Harbinger Publications.
49. Johannsen M., Schlander C., Farver-Vestergaard I. et al. (2022) Group-based compassion-focused therapy for prolonged grief symptoms in adults — Results from a randomized controlled trial. Psychiatr. Res., 314: 114683. doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114683.
50. Чабан О.С., Хаустова О.О. (2022) Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги. Укр. мед. часопис, 4: 150. doi.org/10.32471/umj.1680-3051.150.232297.
51. Liebrenz M., Gluzman S. (2022) When two sides go to war. The Lancet Psychiatry, 9(5): 337. doi.org/10.1016/s2215-0366(22)00118-3.
52. Shalev A. (2022) Surviving Warfare Adversities. A Brief Survival Advice for Civilians Under War Stress. Psychosomat. Med. Gen. Pract., 7(1). doi.org/10.26766/pmgp.v7i1.357.
53. Chaban O. (2022) A response to the paper by Arieh Y. Shalev «Surviving the hardships of war. Brief advice on survival for civilians in the circumstances of war stress». Psychosomat. Med. Gen. Pract., 7(1). doi.org/10.26766/pmgp.v7i1.359.

Over a year of war and loss: rising from the ashes of grief to build a new life

O.O. Khaustova, I.V. Leshchuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. After the start of the full-scale invasion of Russia in Ukraine, almost every Ukrainian felt a sharp increase in the level of stress, had to make important, sometimes fateful decisions, some were in the area of active fighting, experiences traumatic stress that threatens mental well-being. However, the war cannot last forever, what has been destroyed (both material and mental) can be restored and improved. However, the war is accompanied by irreversible changes — the deaths of people who will never return again, it cannot be changed, but it has to reconcile to live on. There are no exact statistics on the dead, but it is obvious that every day dozens of Ukrainian families face grief. Grief is a person's experience caused by the loss of something important in their life. Loss and grief are usually talked about when a loved one dies, but the grieving process can follow the loss of other important life components, such as a job, home, pet, meaningful relationships, or career. In some cases, grief can last for years and disrupt functioning. The COVID-19 pandemia and the war take away people's lives, work, destroy the usual way of life and cause crossings. This article examines the essence of the process and possible options for the course of grieving due to the loss of a loved one and features of assistance to persons with different options for the course of grieving.

Key words: loss, grief, war, disorder of prolonged grief, resilien.

Відомості про авторів:

Хаустова Олена Олександрівна — доктор медичних наук, професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Лещук Ірина Володимирівна — аспірант, асистент кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Хаустова Олена Олександрівна
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: 7974247@gmail.com

Information about the authors:

Khaustova Olena O. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of medical psychology, psychosomatic medicine and psychotherapy of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Leshchuk Iryna V. — Assistant Professor of the Department of medical psychology, psychosomatic medicine and psychotherapy of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Olena Khaustova
01601, Kyiv, Taras Shevchenko Ave., 13
E-mail: 7974247@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 09.03.2023

Прийнято до друку/Accepted: 13.03.2023

ЦИКЛОКС®

Cito!

- **Початок дії вже на першому тижні застосування**[1,2]
- **Досягнення ремісії у 86% пацієнтів упродовж року терапії**[3]
- **Хороша переносимість**[4]

Склад. *Діюча речовина:* есциталопраму оксалат; 1 таблетка містить есциталопраму оксалату у перерахуванні на есциталопрам 10 мг або 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Код АТХ N06A B10. **Фармакологічні властивості.** Есциталопрам є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) (5-НТ) з високою спорідненістю з первинною ділянкою зв'язування. **Показання.** Великі депресивні епізоди. Панічний розлад з або без агорафобії. Соціальний тривожний розлад (соціальні фобії). Обсесивно-компульсивний розлад. Генералізовані тривожні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до есциталопраму або до будь-якого іншого компонента препарату. Супутнє лікування неселективними незворотними інгібіторами моноамінооксидази (інгібіторами МАО). Комбінація есциталопраму зі зворотними інгібіторами МАО-А (наприклад, із моклобемідом) або зворотним неселективним інгібітором МАО лінезолідом через ризик початку серотонінового синдрому. Синдром подовженого інтервалу QT (вроджений або набутий). Одночасне застосування лікарських засобів, що збільшують інтервал QT. **Побічні реакції.** Побічні реакції найчастіше виникають у перший та другий тиждень лікування і надалі стають менш інтенсивними, а їхня частота зменшується при подальшому лікуванні. Найчастіші: нудота, зниження або посилення апетиту, діарея, запор, блювання, сухість у роті, тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо, аноргазмія у жінок, безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**

Згадані нижче дослідження проводилися щодо діючої речовини – есциталопраму.

1. Wade et al., Int Clin Psychopharmacol, 2002. 2. Gorman et al. CNS Spectrums, 2002. 3. Wade A, Despiegel N, Heldbo Reines E. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder. Ann Clin Psychiatry. 2006 Apr-Jun;18(2):83-9. 4. Rapaport et al. J Clin Psych 2004.

Виробник:
Кусум Хелтхкер Пвт Лтд
тел.: (044) 495-82-88
www.kusum.ua

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: (044) 495-82-88
www.kusum.ua

УДК 616.89-008.454

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.241623

Поєднання тривоги та депресії: чому іноді лікування не допомагає?

О.А. Сартакова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Значна неоднорідність відповіді на лікування є основною проблемою лікування депресії та тривожних розладів. Незважаючи на те що наявні методи лікування є безпечними, як лікарям, так і пацієнтам доводиться мати справу зі значною варіабельністю результатів: 20–30% хворих не реагують на застосування 2 або більше антидепресантів [1]. Задачу вибору полегшують масштабні мережеві метааналізи та розуміння тонких механізмів фармакологічної дії. Так, серед інших антидепресантів есциталопрам вирізняється швидкістю настання ефекту, вищою або порівнянною ефективністю та переносимістю. При тривалому прийомі есциталопрам продемонстрував профілактичну дію щодо рецидивів. До того ж він має низький потенціал взаємодії з іншими ліками. Ці та інші властивості зумовлюють широке застосування есциталопраму у пацієнтів різних вікових груп, включаючи дітей та підлітків, з різними основними та супутніми патологіями, включаючи ішемічну хворобу серця, інсульт та хворобу Альцгеймера.

У клінічному застосуванні антидепресантів є дві важливі прогалини, внаслідок яких результати лікування антидепресантами на рівні кожного пацієнта є дуже непередбачуваними [2]:

- відсутність біомаркерів для прогнозування терапевтичної відповіді;
- обмежені знання про молекулярні механізми, що лежать в основі клінічного покращання стану.

І хоча метод «проб та помилок» залишається основою підбору терапії антидепресантами, орієнтирами при цьому є порівняльні характеристики різних представників групи між собою за ефективністю та переносимістю, а також результати досліджень щодо ефективності при різних нозологіях та симптомокомплексах.

Чи впливає вибір антидепресанту на ефективність лікування?

У клінічному застосуванні в Україні знаходяться десятки антидепресантів, до того ж їх споживання останніми роками стрімко збільшується. Так, у 2022 р., у госпітальному та роздрібному сегментах реалізовано на 44% упаковок більше, ніж у 2018 р. Серед антидепресантів (група N06A) є явні лідери за обсягами продажу (рис. 1).

Як бачимо, найчастіше лікарі в Україні призначають три СІЗЗС — есциталопрам, сертралін та пароксетин, що відповідає практиці провідних країн світу (рис. 2) [3].

Відомо, що пароксетин та сертралін були одними з перших СІЗЗС, схвалених для клінічного застосування на початку 1990-х років [3]. Есциталопрам, S-енантіомер рацемічного циталопраму, є новішим представником СІЗЗС, його почали широко застосовувати з 2002 р.

А як щодо клінічних характеристик цих препаратів? Побудову певної ієрархії антидепресантів відносно ефективності та побічних ефектів забезпечує такий сучасний інструмент доказової медицини, як мережевий метааналіз. Він дозволяє отримати порівняльні характеристики препаратів за відсутності прямих досліджень.

Так, проведений понад 10 років тому мережевий метааналіз 117 рандомізованих контрольованих досліджень 12 антидепресантів дозволив дійти висновку, що існують клінічно важливі відмінності як щодо ефективності, так і щодо прийнятності між антидепресантами, які зазвичай призначають, на користь есциталопраму та сертраліну [4].

Рисунок 1 Обсяги продажу в натуральному вираженні (госпітальний та роздрібний сегменти) топ-5 антидепресантів (група N06A, міжнародні непатентовані найменування) (за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer» компанії «Proxima Research»)

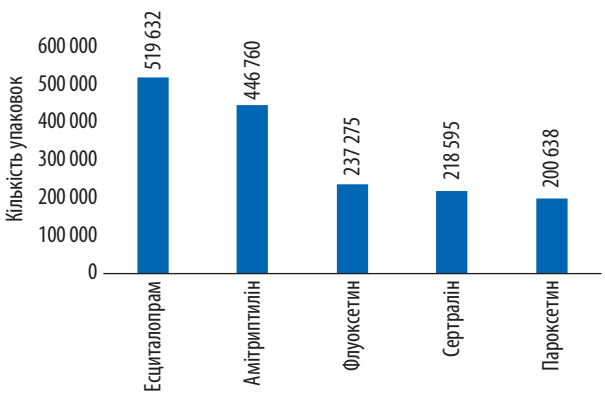
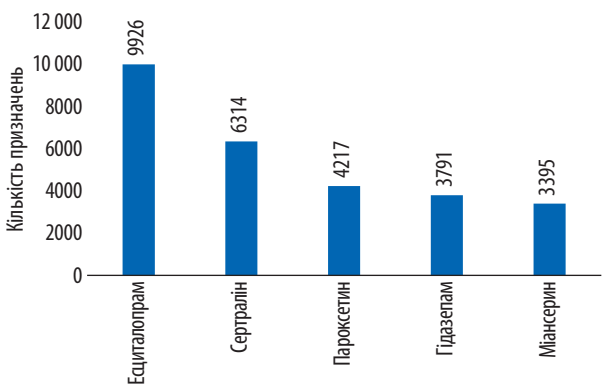


Рисунок 2 Топ-5 призначень лікарів України в негоспітальному секторі при депресивних розладах (код F32 МКБ-10) у 2022 р. (за даними проєкту «Rx test — Моніторинг призначень лікарських засобів» компанії «Proxima Research»)



Опублікована пізніше розширена версія тих самих авторів стала найбільшим у світі метааналізом у дорослих із депресивним розладом [5]. Його винятковою перевагою стало включення 86 неопублікованих РКД і додаткової інформації з 274 РКД, отриманої безпосередньо від авторів [6]. Завдяки цьому знижено вірогідність похибки внаслідок вибіркового неврахування деяких результатів (табл. 1).

Таблиця 1 Найважливіші висновки з мережевого метааналізу досліджень 21 антидепресанту за показниками ефективності (відповіді) та переносимості (прийнятності) [5, 6].

Найчастіше асоціювалися з...	
... вищою ефективністю	**...нижчою ефективністю**
агомелатин, есциталопрам і вортіоксетин	ребоксетин, тразодон і флуоксетин
...кращою переносимістю	**...гіршою переносимістю**
агомелатин, есциталопрам і вортіоксетин	кломіпрамін, ребоксетин і дулоксетин

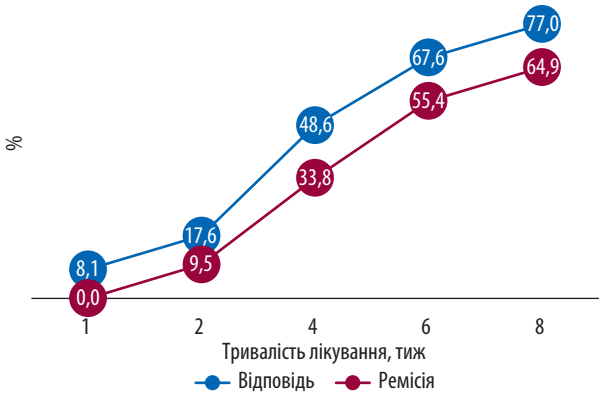
СІЗЗС мають однакову мішень, транспортер серотоніну (СЕРТ), який відповідає за поглинання серотоніну нейронами. СЕРТ є мішенню лікарських засобів, які застосовують у лікуванні депресивних, тривожних, обсесивно-компульсивних посттравматичних стресових розладів та порушень харчової поведінки. «Вимкнення» СЕРТ за рахунок зв'язування відповідної мішені — не єдиний механізм дії СІЗЗС. Виявилося, що деякі з них, окрім ортостеричної (S1), зв'язують також алостеричні мішені (S2). Так, дослідження *in vitro* свідчать, що через зв'язування S1 есциталопрам знижує власну швидкість від'єднання від S1 [7]. Окрім дії на СЕРТ, есциталопрам має інші потенціальні механізми фармакологічної активності. У практичному сенсі це забезпечує більш швидкий початок дії (вже на 1-й тиждень) порівняно з іншими СІЗЗС (циталопрам, флуоксетин і сертралін) та інгібітором зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (венлафаксин пролонгованого вивільнення) (логарифмічний коефіцієнт шансів 0,0774; p<0,01) [7, 10]. Згідно із узагальненим аналізом рандомізованих контрольованих досліджень вираженість основних симптомів депресії (об'єктивні та суб'єктивні ознаки зниженого настрою, внутрішня напруга, труднощі зосередження, нездатність відчувати, песимістичні та суїцидальні думки) зменшилася у статистично значущому ступені на 1-му тижні, а суттєве зменшення вираженості інших симптомів (зменшення сну, зниження апетиту та млявість) настало пізніше (6–8-й тиждень) [11].

Так, у відкритому проспективному клінічному дослідженні у пацієнтів з першим епізодом великого депресивного розладу наприкінці 8 тиж лікування есциталопрамом досягнуто рівень відповіді 77% і ремісії — 64,9% [12] (рис. 3).

У 2012 р. продемонстровано, що есциталопрам забезпечує найвищу частоту ремісії та є клінічно й економічно найефективнішою терапією в закладах первинної медичної допомоги [9] як найкращий антидепресант 1-го ряду для лікування депресивних розладів.

Оцінку лікування антидепресантами в умовах реального життя запровадили французькі автори., використавши загальнонаціональні дані щодо призначень [13]. Есциталопрам мав найкращі показники щодо повторних призначень, відсутності додавання інших засобів та несприятливих результатів. Наступними за консолідованим показником були флуоксетин, пароксетин, сертралін, циталопрам та венлафаксин.

Рисунок 3 Частка (%) пацієнтів, що отримали відповідь на лікування та досягли ремісії протягом 8 тиж [12]



На основі аналізу 10 досліджень, у яких загалом брали участь 2687 пацієнтів із великим депресивним розладом, встановлено, що есциталопрам має значно вищий загальний ефект (розрахована різниця 1,07 бала), рівень відповіді (СШ 1,29) і ремісії (СШ 1,21) порівняно з усіма препаратами порівняння, включаючи сертралін [14]. У метааналізі 16 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 4549 пацієнтів есциталопрам виявився значно ефективнішим, ніж циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралін, венлафаксин та дулоксетин, за показниками ефективності, частоти відповіді та ремісії [15]. За результатами іншого метааналізу 10 антидепресантів, включаючи пароксетин і сертралін, відмічено, що есциталопрам має найбільш сприятливий ефект з імовірністю ремісії 0,47 після 8–12-тижневого лікування [16].

Терапію жодним антидепресантом не слід продовжувати без змін, якщо не виявлено симптоматичного поліпшення стану через 1 міс [17]. Але перш ніж зробити висновок, що пацієнт хоча б частково реагує або не реагує на конкретне втручання, необхідно 4–8 тиж. Першим кроком у підвищенні ефективності лікування є оптимізація дози ліків, якщо тягар побічних ефектів прийнятний і верхня межа дози не досягнута.

Якщо ефект від лікування СІЗЗС отримано, але він є недостатнім, розумним вибором є обрання іншого препарату того ж класу. Есциталопрам, поряд із сертраліном, венлафаксином, міртазапіном в якості антидепресантів з високою ефективністю, рекомендують обирати при зміні препарату (переключенні) згідно із настановою CANMAT 2016 [18]. При цьому бажано, щоб пацієнти спочатку приймали нижчу дозу другого СІЗЗС, а в деяких випадках може знадобитися поступово знижувати дозу першого протягом більш тривалого періоду (наприклад перехід з циталопраму на есциталопрам може бути негайним, але із флуоксетину — потребує щонайменше тиждень перед початком прийому другого препарату в нижчій дозі) [19].

При неефективності антидепресантів у випадках, коли подальше підвищення доз недоцільне, застосовують також «посилення» (augmentation), тобто додавання ліків інших груп (стабілізаторів настрою, антипсихотичних, протисудомних засобів (прегабалін)) [20]. Так, результати великого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження демонструють, що додавання прегабаліну до антидепресантів є кращим, ніж продовження лікування ними [21]. Тому прегабалін із успіхом застосовують у лі-

куванні депресивних розладів, що важко піддаються лікуванню [22].

Дози прегабаліну, що застосовувалися в дослідженнях у пацієнтів з депресією, були в межах рекомендованого терапевтичного діапазону (75–600 мг/добу) [23, 24]. Для лікування генералізованого тривожного розладу (ГТР) Асоціація тривоги та депресії Америки (Anxiety and Depression Association of America) рекомендує наступний режим дозування есциталопраму в якості препарату першої лінії та прегабаліну — допоміжної (табл. 2).

Таблиця 2 Режим дозування есциталопраму та прегабаліну в лікуванні ГТР [25]

Ліки	Дозування
Есциталопрам	10–20 мг/добу
Прегабалін	150–600 мг/добу

Короткочасне лікування прегабаліном разом із антидепресантами було ефективним і добре переносилося пацієнтами з посттравматичним стресовим розладом [26].

Якщо досягнуто відповідь на лікування, Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги Великобританії (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) рекомендує продовжувати прийом обох препаратів і, якщо необхідно, припинити прийом підсилювача перед антидепресантом. Для пацієнтів із вищим ризиком рецидиву NICE рекомендовано продовжувати лікування до 2 років [27].

Коли потрібна персоніфікація лікування?

Ключові предиктори терапевтичної відповіді, які можна враховувати, надаючи перевагу тому чи іншому препаратові, включають [28]:

- особливості клінічної картини (типова меланхолічна або атипова, із підвищеним апетитом та сонливістю);
- додаткові симптомокомплекси (психотичні, тривожні);
- попередній перебіг (наприклад кількість епізодів, ефективність терапії);
- особистісні та демографічні фактори (вік, стать, вік початку захворювання, соціальна підтримка або психотравмуючі події, міжособистісні стосунки тощо).

Про це йдеться, зокрема, у настановах [17, 29] (табл. 3).

Таблиця 3 Рекомендації щодо вибору антидепресанту першої лінії з урахуванням наявних симптомів [29]

Клас	Назви ліків	Особливості клініки
СІЗЗС	Циталопрам, есциталопрам, флувоксамін, флуоксетин, пароксетин, сертралін	Тривожність
Інгібітор зворотного захоплення норадреналіну	Рабоксетин	Втомлюваність, сонливість, порушення когнітивних функцій
Норадренергічні та специфічний серотонінергічний антидепресант	Міртазапін, міансерин	Безсоння, порушення циркадних ритмів, зменшення маси тіла, знижений апетит
Агоніст мелатонінових рецепторів	Агомелатин	Порушення сну, сексуальна дисфункція, низький гедоністичний тонус

Наприклад, ангедонія (втрата інтересу, нездатність приймати рішення тощо) пов'язані з гіршим результатом лікування антидепресантами навіть після поправки на загальну тяжкість депресії та інші клінічні коваріанти [30]. Навпаки, симптоми тривоги в поєднанні з депресією чи генералізований тривожний розлад — клінічні ситуації, в яких есциталопрам зарекомендував себе якнайкраще [31].

При соціальному тривожному розладі есциталопрам, а також пароксетин, сертралін, венлафаксин і пропранолол рекомендовані в якості препаратів першої лінії [32]. Також есциталопрам, за даними мережевого метааналізу, вважають препаратом вибору першої лінії у підлітків із депресією [14].

Систематичний огляд і метааналіз дають актуальний і детальний опис ефективності есциталопраму при депресії після інсульту. Цікаво, що в учасників, які отримували есциталопрам, відмічали більше покращень, ніж у контрольній групі, включаючи рухову функцію. Крім того, учасники груп есциталопраму не зазнали більшої кількості побічних ефектів порівняно з контрольними групами нашого дослідження, за винятком сонливості [33].

Серед пацієнтів із депресією після нещодавно перенесеного гострого коронарного синдрому 24-тижневе лікування есциталопрамом (у невисокій дозі, в середньому — 7,6 мг/добу) порівняно з плацебо привело до нижчого ризику розвитку серйозних побічних серцевих подій протягом періоду спостереження із медіаною 8,1 року [34]. Також у пацієнтів із вираженою тривогою на фоні ішемічної хвороби серця есциталопрам, на відміну від плацебо та фізичних вправ, швидко зменшив вираженість психічних симптомів [35].

Підсумовуючи, слід підкреслити вищу чи порівнянну ефективність есциталопраму по відношенню до інших антидепресантів та швидке настання клінічного ефекту. Висока ефективність есциталопраму частково ґрунтується на поліпшенні прихильності через високу переносимість. Зокрема, есциталопрам, а також циталопрам та венлафаксин меншою мірою порівняно з іншими СІЗЗС, інгібують ферменти родини цитохрому Р450, тому їм надають перевагу при одночасному застосуванні, наприклад, із тамоксифеном [17].

Чи усі генеричні антидепресанти однакові?

Успіх терапії залежить також від обрання якісного лікарського засобу — оригінального чи з доведеною терапевтичною еквівалентністю. Важливо, що невідповідність генеричного препарату референтному за складом допоміжних речовин може впливати на біодоступність та результат лікування [36]. У цьому відношенні не байдуже, що на ринку України деякі генеричні препарати есциталопраму за складом допоміжних компонентів відрізняються від оригінального: один генерик містить полівініловий спирт, другий — стеаринову кислоту, третій — моногідрат лактози. На відміну від них, у препараті есциталопраму Циклокс® виробництва «КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД» повністю відтворено склад оригінального препарату. Так, за результатами відкритого рандомізованого збалансованого з двома схемами лікування, двома послідовностями, двома періодами подвійного перехресного дослідження біоеквівалентності площа під фармакокінетичною кривою у пацієнтів, які приймали Циклокс® (20 мг), становила у середньому 100,45% такої оригінального препарату,

а максимальна концентрація — 102,72% — дуже висока відповідність.

Таким чином, при великому депресивному епізоді, панічному, соціальному тривожному, обсесивно-компульсивному та генералізованому тривожному розладі Циклокс® застосовують у дозах від 5–10 до 20 мг/добу протягом 3–6 та більше місяців залежно від оптимальної реакції пацієнта для попередження рецидивів захворювання. При припиненні лікування дозу есциталопраму поступово знижують з інтервалами щонайменше 1–2 тиж для запобігання розвитку реакції відміни.

□

Список використаної літератури

1. Johnston K.M., Powell L.C., Anderson I.M. et al. (2019) The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. J. Affect. Disord., 242: 195–210.
2. Herzog D.P., Beckmann H., Lieb K. et al. (2018) Understanding and Predicting Antidepressant Response: Using Animal Models to Move Toward Precision Psychiatry. Front Psychiatry. Oct 22; 9: 512.
3. Sanchez C., Reines E.H., Montgomery S.A. (2014). A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? Int. Clin. Psychopharmacol., 29(4): 185–196.
4. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet, 373(9665): 746–758.
5. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. (2018) Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet, 391(10128): 1357–1366.
6. Andrade C. (2018) Relative Efficacy and Acceptability of Antidepressant Drugs in Adults With Major Depressive Disorder: Commentary on a Network Meta-Analysis. J. Clin. Psychiatry. Mar/Apr; 79(2): 18f12254.
7. Zhong H., Haddjeri N., Sánchez C. (2012) Escitalopram, an antidepressant with an allosteric effect at the serotonin transporter — a review of current understanding of its mechanism of action. Psychopharmacology (Berl.), 219(1): 1–13.
8. Zhang L., Rasenick M.M. (2010) Chronic treatment with escitalopram but not R-citalopram translocates Galpha(s) from lipid raft domains and potentiates adenylyl cyclase: a 5-hydroxytryptamine transporter-independent action of this antidepressant compound. J. Pharmacol. Exp. Ther., 332(3): 977–984.
9. Lam R.W., Kennedy S.H., Grigoriadis S. et al.; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (2009) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. J. Affect. Disord., 117 (Suppl. 1): S26–S43.
10. Kasper S., Spadone C., Verpillat P. et al. (2006) Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. Int. Clin. Psychopharmacol., 21(2): 105–110.
11. Wade A., Friis Andersen H. (2006) The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. Curr. Med. Res. Opin., 22(11): 2101–2110.
12. Patel M., Patel V., Tiwari D.S. et al. (2018). Efficacy and Safety of Escitalopram in First Episode of Major Depressive Disorder — A Tertiary Care Indian Center Experience. J. Depres. Anxiet., 7: 1–5.
13. Ouazana-Vedrines C., Lesuffleur T., Denis P. et al. (2023) Using filled prescription sequences to rank antidepressants: A nationwide replication study. J. Psychiatr. Res., 158: 180–184.
14. Kennedy S.H., Andersen H.F., Lam R.W. (2006) Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. J. Psychiatry Neurosci., 31: 122–131.
15. Kennedy S.H., Andersen H.F., Thase M.E. (2009) Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis.Curr. Med. Res. Opin., 25: 161–175.
16. Ramsberg J., Asseburg C., Henriksson M. (2012) Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. PLoS One, 7(8): e42003.
17. American Psychiatric Association (APA) (2010) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Available at: psychiatryonline.org/guidelines.
18. Kennedy S.H., Lam R.W., McIntyre R.S. et al.; CANMAT Depression Work Group (2016) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can. J. Psychiatry, 61: 540–560.
19. Malhi G.S., Bassett D., Boyce P. et al. (2015) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust. N. Z. J. Psychiatry, 49: 1087–1206.
20. Fountoulakis K.N., Karavelas V., Moysidou S. et al. (2019) Efficacy of Add-on Pregabalin in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder and Unipolar Major Depression With an Early Nonresponse to Escitalopram: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. Pharmacopsychiatry. Jul; 52(4): 193–202.
21. Rickels K., Shiovitz T.M., Ramey T.S. et al. (2012) Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. Int. Clin. Psychopharm., 27(3): 142–150.
22. Dold M., Bartova L., Fugger G. et al. (2022) Pregabalin augmentation of antidepressants in major depression — results from a European multicenter study. J. Affect. Disord. Jan 1; 296: 485–492.
23. Karaiskos D., Pappa D., Tzavellas E. et al. (2013) Pregabalin augmentation of antidepressants in older patients with comorbid depression and generalized anxiety disorder-an open-label study. Int. J. Geriatr. Psychiatry. Jan; 28(1): 100–5.
24. Vitali M., Tedeschini E., Mistretta M. et al. (2013) Adjunctive pregabalin in partial responders with major depressive disorder and residual anxiety. J. Clin. Psychopharmacol. Feb; 33(1): 95–8.
25. Anxiety and Depression Association of America (2015) Clinical Practice Review for GAD. (revised); adaa.org/resources-professionals/practice-guidelines-gad.
26. Pae C.U., Marks D.M., Han C. et al. (2009) Pregabalin augmentation of antidepressants in patients with accident-related posttraumatic stress disorder: an open label pilot study. Int. Clin. Psychopharmacol. Jan; 24(1): 29–33.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2009) The treatment and management of depression in adults (Updated Edition). www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/1-guidance.
28. Kemp A.H., Gordon E., Rush A.J. et al. (2008) Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. CNS Spectr. Dec; 13(12): 1066–86.
29. Malhi G.S., Bassett D., Boyce P. et al. (2015) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust. N. Z. J. Psychiatry, 49: 1087–1206.
30. Uher R., Perlis R.H., Henigsberg N. et al. (2012) Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. Psychol. Med. May; 42(5): 967–80.
31. Thaler K.J., Morgan L.C., Van Noord M. et al. (2012) Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review. Depress Anxiety; 29(6): 495–505.
32. Yoon H., Oh D.J., Suh H.S. et al. (2018) Korean Guidelines for the Pharmacological Treatment of Social Anxiety Disorder: Initial Treatment Strategies. Psychiatry Investig., 15(2): 147–155.
33. Feng R., Ma R., Wang P. et al. (2022) Efficacy of escitalopram for poststroke depression: a systematic review and meta-analysis. Sci. Rep., 12: 3304.
34. Kim J., Stewart R., Lee Y. et al. (2018) Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 320(4): 350–357.
35. Blumenthal J.A., Smith P.J., Jiang W. et al. (2021) Effect of Exercise, Escitalopram, or Placebo on Anxiety in Patients With Coronary Heart Disease: The Understanding the Benefits of Exercise and Escitalopram in Anxious Patients With Coronary Heart Disease (UNWIND) Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatr., 78(11): 1270–1278.
36. Gallelli L., Palleria C., De Vuono A. et al. (2013) Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation. J. Pharmacol. Pharmacother., Suppl. 1: S110–S114.

УДК 616.831-005:615.825

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.23956

Реабілітаційні заходи у пацієнтів після перенесеного інсульту. Рекомендації сімейному лікарю і пацієнту

І.С. Зозуля, А.О. Волосовець

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Анотація. Щороку близько 17 млн осіб в усьому світі переносять інсульт. З них 5 млн помирають, ще 5 млн — залишаються функціонально неспроможними назавжди, що накладає тягар на членів родини та державу. Тягар інсульту суттєвий на популяційному, суспільному та індивідуальному рівнях. Незважаючи на успіхи в лікуванні інсульту, віддалені результати залишаються для багатьох несприятливими, часто із загальними незадоволеними потребами. Поширеність депресії становить 31%. Через 1 рік після інсульту у 40% пацієнтів зберігається відсутність функції руки, у 40% — порушення ковтання, у $^1/_3$ — афазія. Частими наслідками інсульту є втрата пам'яті, порушення концентрації уваги, недостатність сприйняття, неусвідомлення простору, апраксія. Велика частка пацієнтів, які вижили після інсульту, потребують допомоги у виконанні повсякденних активностей. У статті надано обґрунтовані рекомендації пацієнту, що переніс інсульт, і сімейному лікареві щодо покращання здоров'я та якості життя пацієнтів.

Ключові слова: інсульт, реабілітаційні заходи, реабілітація після інсульту.

Навіть нетяжкий інсульт може вплинути на пам'ять, процеси навчання: залежить від того, які саме процеси уражені — утримування в пам'яті старої інформації чи запам'ятовування нової [1, 2]. Утримування старої інформації належить до періоду перед інсультом, а запам'ятовування нової — після події. Це означає, що мозок втратив здатність зберігати й утримувати нову або поточну інформацію. У людей, що пережили інсульт, часто знижується концентрація уваги, тобто кількість одиниць інформації, яку вони можуть запам'ятати, використати або задіяти. Хворі можуть запам'ятовувати лише кілька частин зі складного повідомлення. У результаті людина втрачає здатність до вирішення завдань. При потребі у вирішенні якогось завдання утримування старої інформації може бути недостатнім. Пацієнту після інсульту складно організовувати свої думки і пристосовуватися до вимог, які постійно змінюються. Судження хворого можуть бути хибними, він може почуватися розчарованим, злим, збентеженим.

У таких випадках пацієнт повинен робити все послідовно, а не водночас, розділяти складні завдання на маленькі частини, не поспішати, зупинятися і думати про наступні кроки, дотримуватися щоденного плану і розпорядку. Деяким пацієнтам стає досить складно мислити, адже мислення — найскладніший вид мозкової діяльності. Часто реабілітація займає тривалий час. Чим більш вивченим стає той чи інший навик, тим легше хворому його використовувати.

Велике значення має мотивація для виконання завдання. Необхідно робити щоденно щось, що викликає задоволення, регулярно виконувати фізичні вправи. Збільшення фізичної сили і здорове харчування підвищують рівень енергії у хворого.

Пацієнту не слід порівнювати себе з іншими: кожен відновлюється після інсульту по-різному. Хворому треба вимірювати досягнення шляхом оцінки своїх навичок.

Труднощі, що можуть виникнути в повсякденному житті хворого після перенесеного інсульту

Вивчення і засвоєння нової інформації. Пацієнт може бути здатен пригадувати події, які відбулися до інсульту, тоді як вивчення нової інформації стає проблематичним.

Застосування інформації до нових умов. Наприклад у лікарні пацієнт навчився сідати з ліжка в інвалідний візок, а вдома зробити цього не може.

Виконання дій без нагадування і підказок. Психологи називають це «ініціацією дії», коли пацієнт не втратив здатності до виконання певної послідовної дії, але для виконання кожної дії йому необхідно нагадувати, що саме він повинен робити.

Здатність впізнавати знайому місцевість, враховуючи час і дати. Наприклад пацієнт не може знайти дорогу додому з місця, де часто бував раніше [1, 3].

Вплив інсульту на різні сфери життя

Емоції. Страждає самооцінка, виникають пригнічення, тривожність.

Поведінка. Ураження окремих ділянок головного мозку може призводити до сповільнення дій і нерішучості. Втрачається здатність до адекватних суджень (пацієнт починає говорити і робити недоречні речі).

Соціальне життя. Пацієнт забуває про призначені зустрічі, соціальні зобов'язання, що викликає порушення соціального життя. Дії, які раніше здавалися приємними, можуть стати гнітючими або дратівливими.

Самообслуговування. При порушенні пам'яті можуть виникати труднощі в самообслуговуванні (одягання, чищення зубів, розчісування, гоління, купання та ін.).

Здатність керувати механізмами. Наприклад для керування автомобілем пацієнт повинен отримати дозвіл

у лікаря, пройти повторні екзамени з керування або курс реабілітації для водіїв. Інсульт призводить до обмеження рухів, проблем у сприйнятті реальності, прийнятті рішень.

Безпека. Забудькуватість може бути не просто незручністю, але й призводити до небезпечних наслідків (пацієнт може забути вимкнути електричні прилади, газ, закрити кран водогону, заблукати і не повернутися додому).

Загрозливі наслідки. Можливі опіки гарячою водою, плутання харчових продуктів з токсичними речовинами, таких як мийні або дезінфікуючі засоби, неправильне застосування лікарських засобів, дезорієнтація [1, 4].

Емоційні розклади, в основі яких лежить перенесений інсульт

У багатьох осіб, які перенесли інсульт, відмічають зміни в емоційній сфері, що можуть виглядати недоречними. Пацієнт може сміятися над сумними речами і плакати над веселими, різко ставати агресивним або мовчазним, переживати значні коливання настрою, пригнічення з переходом у радість протягом декількох хвилин, а потім — знову в стан пригнічення. Покращання настає тоді, коли головний мозок починає функціонувати краще. Інсульт приносить багато змін у життя як самого пацієнта, так і членів його родини. Пристосування до цих змін потребує часу.

До настання адаптації можуть минути тижні, місяці. Важливо проговорювати свої почуття: їх накопичення призводить до наростання внутрішнього дискомфорту.

Нездатність повністю пристосуватися до змін і життєвих викликів може викликати хвилювання, розвиток тривоги, депресії, змін настрою як у самого пацієнта, так і членів його сім'ї. Усе це може стати тягарем для родини.

Тривога та депресія після інсульту

У пацієнта може виникати тривожність з приводу того, чи зможе він повернутися до своєї звичної роботи, чи винен він сам у тому, що у нього стався інсульт.

Усі пацієнти, які перенесли інсульт, почувають себе тією чи іншою мірою пригніченими. Вони сумують за втратою багатьох можливостей, таких як здатність ходити або говорити з легкістю. Можуть уражуватися відчуття гордості, впевненості в собі. Виникають сум і розчарування через свої втрати. Емоції не бувають правильними чи неправильними, вони просто є. Не допомагає просто сказати: *«Не плач»* або *«Не сумуй»*. Якщо депресія затягується на тривалий час — треба звернутися до лікаря.

Депресія — нормальна реакція психіки на значні негативні зміни в житті. Депресія знижує мотивацію до одужання і негативно впливає на реабілітацію.

Поради пацієнту

- *Регулярно відвідуйте сімейного лікаря, невролога.*
- *Повідомляйте лікарю про епізоди порушення пам'яті.*
- *Пам'ятайте, що мозок працює краще, коли весь організм працює краще: підтримуйте фізичну активність, вживайте здорову їжу, достатньо відпочивайте, позбудьтеся поганих звичок (вживання алкоголю, тютюнопаління).*
- *Будьте самоорганізованими. Після використання речей кладіть їх на те саме місце. Звикайте робити все за розкладом.*
- *Використовуйте календар, щоденник для запису подій та речей, які необхідно пам'ятати.*
- *Записуйте списки доручень, з якими завданнями вдалося впоратися.*
- *Використовуйте диктофон для запису напрямків руху, будильник, таймер.*
- *Перевіряйте важливі доручення та інструкції. Промовляйте їх гучно для кращого засвоєння.*
- *Знаходьте нагадувальні чинники для відновлення пам'яті.*
- *Чим більше звертаєте увагу на те, що сказано, — тим більше шансів на запам'ятовування.*
- *При схильності забувати імена — зустрічайтеся з цими людьми, переглядайте їх фото.*
- *Переглядайте новини по телебаченню, читайте газети, книги.*
- *Кожного дня виконуйте вправи на загострення пам'яті.*
- *Не втрачайте зв'язків зі своїми друзями, членами родини. Зберігайте взаємодію між членами сім'ї. Роль будь-якого члена сім'ї може змінити ситуацію на вашу користь. Беріть участь у радощах і смутку сім'ї.*
- *При підозрі на депресію — порадьтеся зі своїм лікарем.*
- *Намагайтеся почувати себе більш упевненим у своєму майбутньому. Встановлюйте нові цілі і досягайте їх. Цілі повинні бути розумними. Амбітні цілі призводять до більшого розчарування. Не порівнюйте свій процес відновлення з досягненнями інших людей, які перенесли інсульт. Що здається незначним для одного — може виявитися значним для іншого. Ведіть щоденник досягнень. Відзначайте в ньому всі свої успіхи, помічайте, що просувається вперед. Звертайте увагу на те, чого ви уже досягли [1, 4].*

Поради родичам пацієнта

Ви повинні знати більше про інсульт і його наслідки. Ніхто не знає, що готує майбутнє. Кожна людина відновлюється після інсульту по-різному. Контактуйте з родичами інших людей, які перенесли інсульт, беріть участь у групах соціальної підтримки.

Поради лікарю

- *Спілкуйтеся з пацієнтом короткими реченнями.*
- *Дотримуйтеся коротких повідомлень, щоб вони вміщувалися в межах концентрації уваги пацієнта.*
- *Викладайте нову інформацію частинами.*
- *Дайте пацієнту час закінчувати один крок перед переходом до іншого.*
- *Дозволяйте пацієнту повторювати інформацію власними словами.*
- *Відмежовуйте пацієнта від зайвих подразників, відволікаючих факторів.*
- *Не тисніть на пацієнта, якщо він виснажений (втома може утруднювати пам'ять).*
- *Використовуйте засоби для полегшення процесу запам'ятовування (книги, нотатки, диктофон).*
- *Нагадуйте пацієнту про його прогрес, інакше він може забувати про минулі досягнення [1, 5].*

Небезпечні ознаки депресії

- Відчуття суму, тривоги, роздратування, нервозності, провини, нікчемності або безвихідного становища.
- Зміна сну (безсоння або сонливість).
- Зміна апетиту (збільшення або зменшення маси тіла).
- Втрата зацікавленості в житті.
- Занепокоєння або в'яла поведінка.
- Постійний або періодичний головний біль, розлади травлення.
- Порушення пам'яті, концентрації уваги, здатності до прийняття рішень.
- Втома, втрата енергії.
- Зміна у стилі роботи і продуктивності.
- Думки про самогубство або смерть.

За наявності ознак депресії у пацієнта необхідно відкоригувати режим його дня та харчування, у разі необхідності — призначити консультацію психолога, психотерапевта, психіатра. Депресія підлягає лікуванню: застосування медикаментозної терапії (амітриптилін, пароксетин, тразодон, прамірацетам та ін.) допомагає усунути симптоми депресії, які обтяжують стан хворого [4, 5].

Список використаної літератури

1. Гуляєв Д.В., Гуляєва В.М., Защипаєв Ю.П. та ін. (2017) Інсульт. Інформація для всіх, кого це стосується. М.Є. Поліщук (ред.). ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом», 68 с.
2. МОЗ України (2012) Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація). Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf).
3. Clarke D.J., Forster A. (2015) Improving post-stroke recovery: the role of the multidisciplinary health care team. J. Multidisciplinary Healthcare, 8: 433–442.
4. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Онопрієнко О.П. (2010) Інсульт. Тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогноз. Світ, Київ, 318 с.
5. Зозуля І.С., Зозуля А.І., Волосовець А.О. (2017) Невідкладні стани в неврології. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога, 367–380 с.

Rehabilitation measures for patients after stroke. Recommendations to the family doctor and the patient

I.S. Zozulya, A.O. Volosovets

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Every year, approximately 17 million people in the world suffer a stroke. Of them, 5 million die, and another 5 million remain functionally disabled forever, which puts a burden on the family and the state. The burden of stroke is significant at the population, societal, and individual levels. Despite advances in stroke care, the longer-term outcome remains poor for many, often with overall unmet needs. The prevalence of depression is 31%. 1 year after a stroke, 40% of patients still have a lack of hand function, 40% have a swallowing disorder, and 1/3 of patients have aphasia. Frequent consequences of a stroke are memory loss, impaired attention and concentration, lack of perception, lack of awareness of space, apraxia. A large proportion of stroke survivors require assistance with activities of daily living. In this article, the authors provide sound recommendations to the stroke patient and the family physician on improving health and quality of life.

Key words: stroke, rehabilitation measures, rehabilitation after a stroke.

Відомості про авторів:

Зозуля Іван Савович — доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Волосовець Антон Олександрович — доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Зозуля Іван Савович
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

Information about the authors:

Zozulya Ivan S. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Volosovets Anton O. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Ivan Zozulya
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9
E-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 22.02.2023
Прийнято до друку/Accepted: 02.03.2023

Дізнайтесь більше про ефективне лікування

КСАВРОН

едаравон 30 мг

ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА

СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекисне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку.
На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. **УПАКОВКА.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у пачці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у пачці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України: UA/16780/01/01 до 21.06.2023 р.
Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.
У зображенні використано фотографії акторів.

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

УДК 616.831-005.4

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.241660

Сучасні методи покращення тромболітичної терапії у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом

М.Д. Тончев

КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського», Полтава, Україна

Анотація. У лікуванні гострого ішемічного інсульту все частіше використовують реканалізаційну терапію. Однак приблизно у $^1/_3$ пацієнтів реканалізація супроводжується ішемічним/реперфузійним пошкодженням і клінічно проявляється погіршенням неврологічного статусу. Багато досліджень зосереджено на розкритті задіяних механізмів, щоб запобігти цим ураженням або ефективно їх лікувати. Відомо, що оксидативний стрес і мітохондріальна дисфункція значною мірою залучені в патогенез ішемічного/реперфузійного пошкодження. Однак незважаючи на багатообіцяючі результати, отримані в експериментальних дослідженнях, клінічні дослідження, в яких намагалися вплинути на окиснювальні шляхи, в основному не увінчалися успіхом. У статті представлено основні механізми, що призводять до ішемічного/реперфузійного пошкодження, такі як мітохондріальна дисфункція, ексайтотоксичність і оксидативний стрес, та наведено огляд клінічних випробувань з молекулами антиоксидантів із висвітленням останніх розробок і майбутніх стратегій.

Ключові слова: ішемічний інсульт, активні форми кисню, мітохондрії, оксидативний стрес, антиоксиданти, наночастинки, стовбурові клітини.

Вступ

Хоча належне управління судинними факторами ризику та збільшення використання профілактичних заходів у період з 1970-х до початку 2000-х років сприяли щорічному зниженню захворюваності на інсульт на 1–1,5% у країнах з високим рівнем доходу, ця патологія все ще залишається основною причиною інвалідності серед дорослих і 2-ю серед причин смертності в усьому світі [1]. Крім того, зростання поширеності цукрового діабету та ожиріння разом зі старінням населення, ймовірно, підвищать захворюваність на інсульт [2–4].

Лікування пацієнтів з ішемічним інсультом вступило в нову еру в 1995 р., коли Національним інститутом неврологічних розладів та інсульту (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) було опубліковано результати дослідження рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (recombinant tissue plasminogen activator — r-tPA), які показали, що відновлення кровотоку в перші 3 год після початку інсульту здатне врятувати значну частину гіпоперфузованої мозкової тканини і покращити результат для хворого [5]. Подальші випробування допомогли удосконалити методи реканалізації шляхом збільшення часового вікна до 4,5 год у певних підгрупах пацієнтів, використовуючи тромболізис та різні пристрої для механічного видалення тромбу протягом 24 год від початку інсульту [6–10].

Однак лише до 20% хворих із гострим ішемічним інсультом підходять для реканалізаційного лікування [11]. Крім того, показники успішної реканалізації становлять приблизно 46% для внутрішньовенного тромболізису, 63% — для внутрішньоартеріального тромболізису та 83% — для механічної тромбектомії. Реканалізація не завжди приводить до ефективної реперфузії тканин, що призводить до погіршення неврологічного стану пацієнта через набряк головного мозку, геморагічну трансформацію або ішемічне/реперфузійне пошкодження [12]. Показано, що оксидативний стрес і нейрозапалення роблять значний внесок у розвиток цих ускладнень. Таким чином, розуміння механізмів ішемічного/реперфузійного пошкодження та пошук шляхів запобігання йому значно покращать результат лікування хворих із ішемічним інсультом [13].

Підготовлено за матеріалами: Jurcau A., Ardelean A.I. (2022) Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke. Biomedicines, 10: 574. doi.org/10.3390/biomedicines10030574.

Приблизно у $^1/_3$ пацієнтів реканалізація супроводжується ішемічним/реперфузійним пошкодженням і клінічно проявляється погіршенням неврологічного статусу. Незважаючи на перспективні результати, отримані в експериментальних дослідженнях, клінічні випробування, у яких намагалися вплинути на окиснювальні шляхи, в основному не мали успіху. Сьогодні багато досліджень, що проводять у країнах Європи та Азії, зосереджено на розкритті механізмів, що призводять до ішемічного/реперфузійного пошкодження, щоб запобігти цим ураженням або проводити ефективне лікування у разі їх виникнення. Пошук різних методик і майбутніх стратегій вирішення цієї проблеми проводиться і в Україні.

Оксидативний стрес у патофізіології ішемічного/реперфузійного пошкодження після гострого ішемічного інсульту

Оксидативний стрес являє собою дисбаланс між швидкістю утворення активних форм кисню (АФК) і здатністю біологічної системи очищувати ці високореактивні молекули [14]. Тканина мозку є особливо чутливою до оксидативного стресу у зв'язку з низкою особливостей, таких як:

- вона має найвищу метаболічну активність на одиницю маси порівняно з іншими органами;

- має низький рівень антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, гемоксигеназа-1;
- після вивільнення нейромедіатори сприяють перевантаженню клітин кальцієм і в результаті свого метаболізму генерують АФК;
- клітини головного мозку мають більш високе співвідношення поверхні мембрани до об'єму цитоплазми, а плазмалема багата на холестерин, організована у вигляді ліпідних рафтів, містить поліненасичені жирні кислоти і дуже чутлива до окислювального пошкодження;
- мозок має нижчий рівень цитохром с-оксидази, що призводить до збільшення утворення супероксиду під час утворення аденозинтрифосфату (АТФ);
- залізо, що вивільняється з пошкодженої мозкової тканини, може каталізувати утворення вільних радикалів [15–18].

Відновлення кровопостачання ішемізованої тканини хоча й необхідне для відновлення аеробного метаболізму, однак також призводить до продукції АФК, що пригнічує здатність тканини мозку нейтралізувати ці АФК і призводить до посилення оксидативного стресу. Результати досліджень показали, що церебральна ішемія супроводжується підвищенням концентрації маркерів оксидативного стресу в сироватці крові [19–21].

Основними АФК є супероксид-аніони (O_2^-), гідроксильні радикали (OH^-) та пероксид водню (H_2O_2), що утворюються внаслідок активності мітохондрій, циклооксигеназ, ліпоксигеназ, синтаз оксиду азоту (NOS), НАДФН-оксидази (NOX) і ксантиноксидази [22, 23]. Після утворення АФК взаємодіють з різними біологічними молекулами:

- АФК окиснюють, руйнують або розщеплюють білки, що призводить до агрегації білків, модифікації активності іонних каналів та інактивації ферментів [24];
- атакуючи вуглець-вуглецеві зв'язки поліненасичених жирних кислот, АФК ініціюють перекисне окиснення ліпідів, саморозповсюджувальний ланцюжок подій, що призводить до утворення нестабільних ліпідних радикалів, які далі реагують з киснем з утворенням ліпідних пероксильних радикалів [25]. Перекисне окиснення мембранних ліпідів змінює товщину ліпідного бішару, текучість та проникність мембрани;
- АФК можуть безпосередньо пошкоджувати дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК), спричиняючи дволанцюгові розриви, структурні зміни, мутації ДНК або перехресні зв'язки білок — ДНК [26];
- вони також регулюють декілька сигнальних каскадів апоптозу та некрозу. АФК може активувати p53, ключову молекулу в індукованій АФК загибелі клітин [27], яка, у свою чергу, активує p53-активований модулятор апоптозу (PUMA). АФК можуть відкривати перехідну пору мітохондріальної проникності (mitochondrial permeability transition pore — MPTP), що призводить до набухання мітохондрій і вивільнення цитохрому с, тим самим ініціюючи апоптоз [28]. Шлях мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen activated protein kinase — MAPK), який також запускається АФК, має три основних учасники: c-Jun NH_2-кінцеву кіназу (c-Jun N-terminal kinase — JNK), кіназу 1/2, регульовану позаклітинним сигналом (extracellular signal-regulated kinase 1/2 — ERK 1/2), і p38 MAPK. У той час як ERK 1/2 відіграє суперечливу роль у загибелі клітин і, здається, володіє нейропротекторною дією проти ішемічного/реперфузійного пошкодження, JNK та p38 MAPK, активовані АФК через кіназу-1, що регулює сигнал апоптозу (apoptosis signal-regulating kinase 1 — ASK1), значною мірою спричиняють апоптоз під час реперфузії після ішемічного інсульту [15, 29, 30].

Мітохондрії як джерело АФК та їх роль у церебральному ішемічному/реперфузійному пошкодженні

Мітохондрії — «електростанції клітини» — генерують >90% АТФ у мозку шляхом β-окиснення жирних кислот, циклу Кребса та окисного фосфорилювання [31]. Вони також використовують піруват з цитозольного гліколізу для відновлення флавінаденіндинуклеотиду та нікотинамідаденіндинуклеотиду, які беруть участь у передачі енергії до ланцюга транспортування електронів (electron transport chain).

Під час ішемії підвищується внутрішньомітохондріальний рівень кальцію, активуючи мітохондріальні фосфатази і призводячи до дефосфорилювання комплексів окисного фосфорилювання, особливо цитохрому с і цитохром с-оксидази, і, зрештою, до втрати алостеричного інгібування АТФ [32]. Оскільки кисень як кінцевий акцептор електронів відсутній, окисне фосфорилювання максимально активується за механізмом прямого зв'язку (feed-forward mechanism).

Мітохондрії відіграють ключову роль у рециркуляції клітин через аутофагію, доставляючи пошкоджені органели і білки до лізосом для остаточної деградації за допомогою багатоетапного процесу, який регулюється низкою сигнальних шляхів. У початковій фазі ішемії активація аутофагії відіграє захисну роль, запобігаючи вивільненню цитотоксичних речовин з дисфункційних мітохондрій, при цьому процес додатково активується шляхом реперфузії [33]. Однак тривала активація аутофагії призводить до збільшення руйнування клітин.

Мітохондріальний метаболізм, чутливість до MPTP і до кальцію змінюються залежно від віку та статі, що може пояснити гірший результат судинних подій у осіб похилого віку [34].

На рисунку показано множинні шляхи загибелі клітин після ішемії.

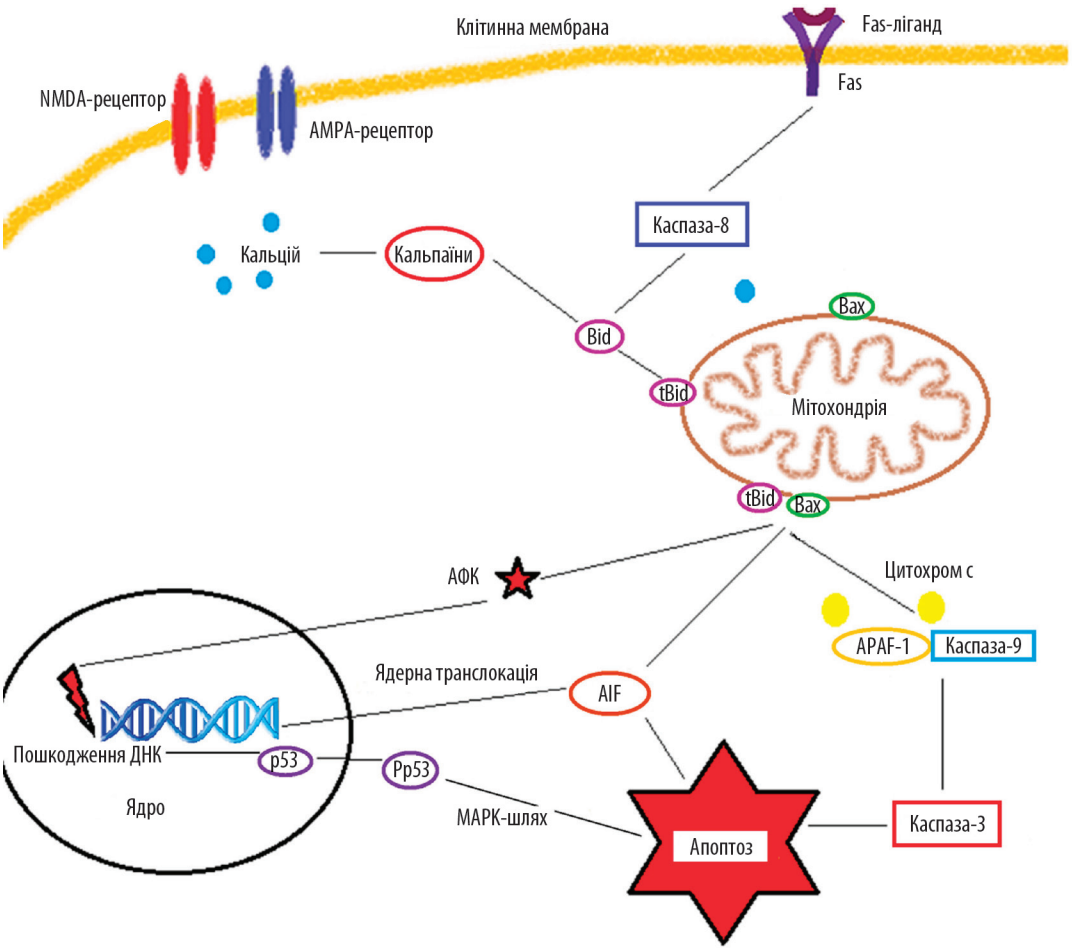
NOS як джерело АФК

Оксид азоту (NO) синтезується за допомогою реакції, що каталізується NOS. У центральній нервовій системі експресуються три типи останніх: нейрональна (nNOS) та ендотеліальна (eNOS), які є кальційзалежними і виробляють наномолярні рівні NO, а також індуцибельна (iNOS), яка не залежить від кальцію і виробляє мікромолярні рівні NO [35].

На ранніх стадіях ішемії зниження кровотоку підвищує активність eNOS, що призводить до вироблення невеликих кількостей NO, які регулюють кровотік і захищають мікроциркуляторне русло головного мозку. Однак ексайтотоксичність глутамату та наступне перевантаження клітин кальцієм викликають утворення NO nNOS, що має нейротоксичний ефект. Після реперфузії підвищена експресія iNOS через NF-κB-шлях призводить до надмірної кількості NO, яка може зберігатися до 7 днів [36].

NO також бере участь у руйнуванні гематоенцефалічного бар'єра і розвитку набряку мозку. Матриксні металопротеїнази (matrix metalloproteinases — MMPs) послаб-

Рисунок Механізми загибелі нейрональних клітин при ішемії



AIF (apoptosis inducing factor) — фактор, що індукує апоптоз; APAF-1 (apoptotic protein activating factor-1) — фактор активації білка апоптозу-1; Bid, tBid, Bax — проапоптотичні білки.

люють гематоенцефалічний бар'єр, гідролізуючи білки щільних контактів та позаклітинного матриксу. MMP-2 активується одразу після церебральної ішемії, тоді як MMP-9 — на пізніших стадіях. Показано, що надмірна експресія eNOS або фармакологічне використання донора NO пригнічує експресію MMP-2 в ендотеліальних клітинах [8, 37].

NOX як джерело АФК

NOX являє собою ферментативний комплекс, який переносить електрони від НАДФН до молекул кисню через клітинну мембрану, таким чином утворюючи супероксид [23]. Судинні ізоформи NOX володіють нижчою активністю, продукуючи АФК, які використовуються головним чином у сигнальних каскадах, але після ішемії і особливо після реперфузії вони здатні продукувати високі рівні АФК, які посилюють оксидативний стрес [38]. Ймовірно, глюкоза, а не кисень, підвищує активність нейрональної NOX, що може пояснити несприятливий вплив гіперглікемії на результат інсульту і гірший прогноз при цій патології у хворих на цукровий діабет [39].

Ксантиноксидаза як джерело АФК

Ксантиноксидоредуктаза каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину та ксантину до сечової кислоти, відновлюючи при цьому $НАД^+$ або молекулярний кисень. У стані спокою ксантиноксидоредуктаза існує як ксантиндегідрогеназа, яка надає перевагу $НАД^+$ як донору електронів. Під час реперфузії, окиснення і протеолізу ксантиндегідрогеназа перетворюється у ксантиноксидазу, яка має більшу спорідненість до кисню як донора електронів і метаболізує гіпоксантин і ксантин з утворенням пероксиду водню [40, 41].

Антиоксидантні сигнальні шляхи

Клітини також мають антиоксидантні сигнальні шляхи, які демонструють складну взаємодію з сигнальними шляхами клітинної смерті.

Одним з важливих механізмів є активація фактора-2, пов'язаного з еритроїдним ядерним фактором-2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2 — Nrf2).

Nrf2 являє собою фактор транскрипції, який активує антиоксидантні білки, такі як супероксиддисмутаза марганцю, гемоксигеназа-1, НАДФН-хінонредуктаза 1, каталаза, глутатіонпероксидаза, пероксиредоксин-1 і білки теплового шоку, та інгібує прозапальні цитокіни, MMPs, iNOS, циклооксигеназу-2 та експресію молекул клітинної адгезії.

In vitro Nrf2 проявляє нейропротекторні властивості, пригнічуючи токсичність глутамату та перевантаження кальцієм [42]. *In vivo* Nrf2-нокаутовані миші більш сприйнятливі до ішемічного пошкодження мозку, набряку мозку та мають більший об'єм інфаркту [43].

Сиртуїни (SIRT 1–7) — група еволюційно консервативних НАД$^+$-залежних лізиндеацетилаз і АДФ-рибозилаз, які беруть участь у багатьох клітинних процесах, таких як оксидативний стрес, апоптоз та енергетичний метаболізм, і які широко вивчаються при ішемічному/реперфузійному пошкодженні. Сприймаючи рівні НАД$^+$, сиртуїни можуть ініціювати низку адаптивних реакцій, регулюючи метаболічну ефективність клітини.

Зокрема, SIRT 1 розташований переважно в ядрах нейронів, а також в астроцитах і мікроглії. Він активує сімейство факторів транскрипції FOXO. Встановлено, що FOXO3a може підвищувати активність поглинання АФК [44, 45]. Крім того, SIRT 1 зберігає кровотік і підтримує функцію мітохондрій. Його рівні знижуються при церебральній ішемії та продовжують знижуватися після реперфузії [46]. SIRT 6 також є ядерним сиртуїном, посттрансляційно модифікованим активними формами азоту. Однак виявлено, що він має шкідливий вплив при церебральній ішемії, посилюючи некротичну загибель клітин [46]. SIRT 3 — в основному мітохондріальний сиртуїн, який регулює енергетичний метаболізм і сприяє нейрозахисту від нейротоксичності, опосередкованої N-метил-D-аспартатом (N-methyl-D-aspartate — NMDA) [47].

Дефіцит глюкози та кисню під час церебральної ішемії заважає клітинам генерувати достатню кількість АТФ, що призводить до порушення активності Na^+/K^+АТФ-ази, клітинної деполяризації та вивільнення глутамату, який, діючи на рецептори NMDA та α-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-пропіонової кислоти (α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-propionic acid — AMPA), призводить до масованого притоку кальцію та натрію. Підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію призводить до збільшення АФК, які пошкоджують внутрішньоклітинні компоненти, у тому числі нуклеїнові кислоти. Пошкодження ДНК виявляється за допомогою полі-АДФ рибозних трансфераз (poly-ADP ribose transferases — PARPs), які утворюють полі-АДФ рибозні одиниці з НАД$^+$ для активації відновлення ДНК. Надмірна активація PARPs може споживати до 80% внутрішньоклітинного НАД$^+$, обмежуючи його доступність для інших ферментів, включаючи сиртуїни [46].

Під час гострого ішемічного інсульту пошкоджується не тільки нейрон, а й весь нейроваскулярний комплекс. АФК, активація NMDA-рецепторів, підвищений рівень кальцію, мітохондріальна дисфункція посилюють ішемічне/реперфузійне пошкодження головного мозку. Ішемічний каскад руйнує кожен компонент нейроваскулярного комплексу. Таким чином, стан пацієнта після гострої фази інсульту не покращується.

Перетворення знань про оксидативний стрес при ішемічному інсульті на терапевтичні підходи

На жаль, перетворення накопичених знань про внесок оксидативного стресу в пошкодження клітин при ішемічному інсульті на більш ефективні методи лікування виявилося складним завданням. Незважаючи на успіх у доклінічних випробуваннях, клінічне використання ряду молекул виявилося невдалим або дало непереконливі результати, що спонукало наукове співтовариство шукати причини цих розбіжностей, аби уникнути невдач у майбутньому.

Більшість доклінічних досліджень проводили на тваринних моделях транзиторної ішемії тривалістю 1–2 год, значно рідше — на моделях перманентної церебральної ішемії. Лише невеликий відсоток пацієнтів досягає реканалізації так рано. Терапевтичне часове вікно для ендоваскулярного лікування було подовжено до 24 год, але у багатьох хворих виникають повторні оклюзії або повторний інсульт, і успіх реканалізації також залежить від колатерального кровотоку [48, 49].

Показники успіху в доклінічних моделях визначаються розміром інфаркту, у той час як у клінічних дослідженнях кінцевою точкою є функціональний результат, і у людей може бути значна розбіжність між обсягом інфаркту і клінічним дефіцитом [50].

Інсульт зазвичай виникає у осіб похилого віку, з вираженою супутньою патологією, тоді як доклінічні дослідження проводять переважно із залученням молодих і здорових тварин. Так, старіння призводить до значного зниження здатності мозку відновлювати свої біохімічні та клітинні функції. Спостерігають більш високий рівень смертності зі збільшенням віку. Можливо, це пов'язано з вищим рівнем оксидативного стресу, мітохондріальною дисфункцією, викликаною старінням, а також наявністю супутніх захворювань, таких як цукровий діабет або артеріальна гіпертензія, які можуть впливати на ефективність нейропротекторної терапії. Крім того, у пацієнтів може спостерігатися низка постінсультних станів, таких як психічні розлади, зниження когнітивних функцій, обструктивне апное уві сні, які зазвичай не оцінюють на тваринних моделях [51].

Активація ендогенного антиоксидантного захисту

Вітаміни С і Е є одними з найбільш вивчених природних антиоксидантів. Обсерваційні дослідження за участю людей показали, що підвищення рівня вітаміну С у плазмі крові корелює зі зниженням частоти інсульту [52]. У дослідженнях на тваринах 4-тижневе попереднє лікування вітамінами С і Е знижувало ступінь перекисного окиснення ліпідів і об'єм інфаркту після оклюзії середньої церебральної артерії [53], але введення дегідроаскорбінової кислоти після оклюзії артерії у тварин з транзиторною оклюзією мозкової артерії не обумовлювало значного зменшення об'єму ураження [54]. Подібним чином дослідження на людях із застосуванням антиоксидантних вітамінних добавок не показали жодних переваг ані в гострий період інсульту, ані для профілактики [55, 56].

Запобігання утворенню АФК при церебральній ішемії

Іншою можливістю було б запобігання утворенню АФК в ішемізованій тканині.

Під час ішемії спостерігається надмірне вироблення АФК, а другий пік їх генерації відбувається після реперфузії, що свідчить про можливість втручання в цей процес.

Інгібування NOX може бути однією з можливостей, хоча поки неясно, яка ізоформа NOX і які типи клітин відіграють ключову роль у виробленні АФК, спричиненому ішемією/реперфузією [38]. NOX2 сприяє утворенню супероксиду, NOX4 — перекису водню [57, 58]. Миші з дефіцитом NOX2 і NOX4 мали менший розмір інфаркту [59]. Розробка селективних інгібіторів NOX, здатних націлюватися на конкретні ізоформи і не мати нецільових і побічних ефектів, може виявитися корисною при інсульті.

Інгібітор ксантиноксидази алопуринол, який застосовують при подагрі, може зменшувати утворення супероксиду, але, незважаючи на обнадійливі результати експериментальних досліджень, він не продемонстрував жодної користі в клінічних умовах [58, 60, 61].

Поглиначі вільних радикалів

Ліпоєва кислота переробляє вітамін Е і С і є поглиначем вільних радикалів та кофактором у мітохондріальних дегідрогеназних комплексах [62]. Застосування ліпоєвої кислоти зменшувало розмір інфаркту у тваринних моделях інсульту і покращувало функціональне відновлення [63, 64]. У ретроспективному дослідженні за участю 172 хворих із гострим ішемічним інсультом, яким було проведено тромболізис, 47 з яких отримували 600 мг α-ліпоєвої кислоти на добу, продемонстровано покращення результатів як через 3 міс, так і через 1 рік [65].

NXY-059 продемонстрував зменшення розміру інфаркту в моделі постійної оклюзії середньої мозкової артерії у щурів, покращення функціональних результатів у мавп і зниження інвалідності через 90 днів при призначенні протягом 6 год після початку інсульту у 1722 пацієнтів у клінічному дослідженні SAINT I, однак проведене згодом клінічне випробування III фази (SAINT II), яке охопило 3306 осіб, не показало клінічної ефективності [66–69].

Метааналіз експериментальних досліджень з використанням U-74006F — потужного інгібітора індукованого вільними радикалами кисню перекисного окиснення ліпідів у мікросудинній та нервовій тканинах — виявив зменшення об'єму інфаркту майже на $^1/_3$ і покращення нейроповедінкових показників майже на 50% [70]. Але клінічні випробування за участю пацієнтів з інсультом були достроково припинені або через недостатню ефективність, або у зв'язку із занепокоєнням щодо безпеки. У метааналізі показано, що препарат фактично підвищує смертність та інвалідизацію після ішемічного інсульту [71].

N-ацетилцистеїн — попередник глутатіону з вільною тіоловою групою, завдяки якій він може реагувати з АФК, — у моделях інсульту у щурів зменшував розмір інфаркту і покращував неврологічну оцінку [72].

Мелатонін — ендогенна молекула, синтезована в шишкоподібній залозі, — здатний ефективно поглинати киснево-центровані вільні радикали, пригнічувати окисне пошкодження біологічних молекул і посилювати антиоксидантний захист [73].

Цитиколін — природна сполука, яка, стабілізуючи клітинні мембрани та запобігаючи перекисному окисненню ліпідів, діє як антиоксидант [74]. Як і інші антиоксиданти, він продемонстрував ефективність на тваринних моделях шляхом зменшення об'єму ураження [75]. Однак дослідження ICTUS не показало його ефективності при гострому ішемічному інсульті середнього та тяжкого ступеня [76].

Едаравон являє собою ліпофільний поглинач вільних радикалів, який здатний поглинати супероксидні, гідроксильні та пероксидні радикали [77], він схвалений в Азії для лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом з 2002 р. [23].

Едаравон блокує ішемічний каскад при інсульті. За рахунок свого механізму дії препарат запобігає утворенню АФК в ішемізованій тканині. Молекула едаравону отримала світове визнання, зокрема в «International Journal of Stroke» опубліковано настанову Японського товариства з інсульту (Japan Stroke Society) 2021 р. з рекомендацією щодо застосування ліікарського засобу у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом рівня доказовості В [78].

В експериментальних умовах едаравон зменшував активацію ММР-9 та спричинене r-tPA пошкодження гематоенцефалічного бар'єра [79], збільшуючи можливість подовження часового вікна для проведення тромболізису. Дійсно, у клінічному дослідженні едаравон покращував результати лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом при застосуванні водночас з реперфузійною терапією, при цьому 80% хворих демонстрували «чудове» або «добре» одужання порівняно з особами, які отримували едаравон після альтеплази (стан пацієнтів оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна (Modified Rankin scale — mRS) та шкалою оцінки тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS)) [80]. Нещодавнє дослідження, яке охопило >10 тис. пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, показало, що введення едаравону протягом 48 год після ендоваскулярної реваскуляризації асоційоване з більшою функціональною незалежністю під час виписки зі стаціонару, нижчою госпітальною летальністю та зменшенням внутрішньочерепної кровотечі [81].

Деградація вільних радикалів

Ебселен реагує з пероксинітритними радикалами та пригнічує глутатіонпероксидазоподібну активність [82]. У моделях інсульту у гризунів він зменшував розмір ураження і покращував відновлення, хоча при введенні після початку ішемії захисний ефект був більш помірним [83, 84]. У клінічних умовах 302 пацієнти, які отримували ебселен протягом 48 год від початку інсульту та продовжували лікування протягом 2 тиж, продемонстрували дещо кращий результат через 1 міс, але різниця між групою активного препарату та плацебо через 3 міс не досягла статистичної значущості [85].

Лубелузол інгібує глутамат-опосередкований шлях NOS, тим самим знижуючи рівні NO та продукцію пероксинітриту. У тваринних моделях він зменшував розмір інфаркту на 50% при введенні протягом 15 хв і на $^1/_3$ — через 30 хв після початку ішемії. Однак у клінічних дослідженнях лубелузол не покращив результат і спричинив порушення серцевої провідності та подовження інтервалу *Q–T* [86–88].

Антиоксиданти, спрямовані на мітохондрії

Мітохондрії як основний генератор АФК при церебральній ішемії та реперфузійному пошкодженні можуть бути привабливою мішенню. Однак досягнення високих внутрішньоклітинних концентрацій антиоксидантів може виявитися складним завданням і передбачає кон'югацію молекули антиоксиданту з ліпофільним катіоном для сприяння дифузії через мітохондріальну мембрану [58, 89].

Встановлено, що ендогенний антиоксидант коензим Q10 не уповільнює прогресування хвороби Паркінсона, нейродегенеративного захворювання, патофізіологія якого значною мірою пов'язана з оксидативним стресом [90].

Інший антиоксидант, націлений на мітохондрії, Mito-Q10, здатний зменшувати мітохондріальне утворення АФК, а також захищати мітохондрії від окисного пошкодження, спричиненого перекисом водню [91]. Хоча його інтенсивно досліджували при серцево-судинних і нейродегенеративних захворюваннях, він не був оцінений при ішемічному інсульті.

Нові експериментальні підходи

Вдихання газів є привабливим методом, оскільки вони здатні швидко проникати через біологічні мембрани і дифундувати в цитозоль, мітохондрії і навіть ядро. Сприятливі

ефекти з точки зору розміру інфаркту отримано за допомогою газоподібного водню при транзиторній оклюзії середньої мозкової артерії, нормобаричного кисню та інгаляцій NO [92].

Наразі оцінюються препарати, що активують Nrf2, такі як омавелоксолон та ауранофін.

Також показано, що активація SIRT 1 має нейропротекторний вплив при церебральному ішемічному/реперфузійному пошкодженні [93]. Ресвератрол активує сигнальні шляхи Sirt1-PGC-1α, а також експресію нейротрофічного фактора мозку (brain-derived neurotrophic factor), однак він має обмежену здатність перетинати гематоенцефалічний бар'єр [94].

Нещодавно визначено складні сигнальні каскади, що викликаються зв'язуванням гормону лептину з його рецепторами. Встановлено, що лептин пригнічує вивільнення пресинаптичного глутамату, сприяє мітохондріальному біогенезу, підвищує рівень супероксиддисмутази, а також має протизапальну дію [95].

МікроРНК є некодуючими РНК, які модулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні. Встановлено, що деякі з них здатні пригнічувати апоптоз, інші — можуть модулювати пластичність мозку та нейрозапалення після ішемічного інсульту, сприяючи ангіогенезу, нейрогенезу, олігодендрогенезу та астрогенезу, а також покращують функціональне відновлення, якщо їх вводити в період подовженого часового вікна після ішемічного інсульту (від днів до місяців після інсульту) [96, 97].

Клінічні випробування із застосуванням стовбурових клітин показали, що така терапія є безпечною та сприяє значному функціональному покращенню [98].

Новий дизайн препаратів шляхом диспергування або розчинення лікарського засобу в полімерній матриці, захоплення препарату всередині ліпідних везикул, інкапсуляція або адсорбція активних молекул на поверхні наночастинок здатні покращити фармакокінетику, фармакодинаміку та безпеку ліків і запобігти нецільовим взаємодіям. Невеликий розмір наночастинок, стабільність, тривалий період напіврозпаду в сироватці крові та здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр роблять їх перспективним підходом до доставки антиоксидантів при гострому ішемічному інсульті [99].

Враховуючи складну взаємодію між різними каскадами, які спричиняють пошкодження тканин після церебральної ішемії та реперфузії, а також поступове прогресування цих порочних шляхів, що триває від декількох днів до тижнів після ішемічного інсульту, ймовірно, підхід «один препарат — одна мішень» не дасть належних результатів. Найбільш перспективними вбачаються мультитаргетні препарати, активація ендогенних захисних механізмів і послідовний підхід з комбінацією кількох молекул. Питання щодо зменшення реперфузійного ушкодження після процедур реканалізації все ще залишаються відкритими. Для вирішення цієї проблеми в Україні група дослідників планує проведення експериментального дослідження КсаРеЛі (Ксаврон (едаравон) при реканалізаційному лікуванні інсульту), що стартує в червні 2023 р.

□

Список використаної літератури

1. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A. et al. (2009) Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol., 8: 355–369.
2. Danaei G., Finucane M.M., Lu Y. et al. (2011) National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980s: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet, 378: 31–40.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016) Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet, 387: 1377–1396.
4. Li L., Scott C.A., Rothwell P.M.; on behalf of the Oxford Vascular Study (2020) Trends in stroke incidence in high-income countries in the 21st century. Population-based study and systematic review. Stroke, 51: 1372–1380.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med., 333: 1581–1588.
6. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med., 359: 1317–1329.
7. Furlan A., Higashida R., Wechsler L. et al. (1999) Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA, 282: 2003–2011.
8. Alexandrov A.V., Köhrmann M., Soinne L. et al. (2019) Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: A multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Neurol., 18: 338–347.
9. Smith W.S., Sung G., Starkman S. et al. (2005) Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the MERCI trial. Stroke, 36: 1432–1438.
10. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. (2019) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 50: e344–e418.
11. De Sousa D.A., von Martial R., Abilleira S. et al. (2019) Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. Eur. Stroke J., 4: 13–28.
12. Rha J.-H., Saver J.L. (2007) The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. Stroke, 38: 967–973.
13. Jurcau A., Ardelean I.A. (2021) Molecular pathophysiological mechanisms of ischemia/reperfusion injuries after recanalization therapy for acute ischemic stroke. J. Integr. Neurosci., 20: 727–744.
14. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M. et al. (2017) Oxidative stress: Harms and benefits for human health. Oxidative Med. Cell Longev, 2017: 8416763.
15. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. (2012) Cell biology of ischemia/reperfusion injury. Int. Rev. Cell. Mol. Biol., 298: 229–317.
16. Simion A., Jurcau A. (2019) The role of antioxidant treatment in acute ischemic stroke: Past, present and future. Neurol. Res. Surg., 2: 1–7.
17. Cobley J.N., Fiorello M.L., Bailey D.M. (2018) 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. Redox Biol., 15: 490–503.
18. Jurcau A., Simion A. (2021) Cognition, Statins, and Cholesterol in Elderly Ischemic Stroke Patients: A Neurologist's Perspective. Medicina, 57: 616.
19. Polidori C.M., Cherubini A., Stahl W. et al. (2002) Plasma carotenoid and malondialdehyde levels in ischemic stroke patients: Relationship to early outcome. Free Radic. Res., 36: 265–268.
20. Jurcau A. (2007) The role of antioxidant treatment in acute ischemic stroke: A clinical study. Rom. J. Neurol., 6: 181–188.
21. Menon B., Ramalingam K., Kumar R. (2020) Evaluating the Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke. J., Neurosci. Rural Pract., 11: 156–159.
22. Sun M.-S., Jin H., Sun X. et al. (2018) Free radical damage in ischemia-reperfusion injury: An obstacle in acute ischemic stroke after revascularization therapy. Oxidative Med. Cell Longev., 2018: 3804979.
23. Li W., Yang S. (2016) Targeting oxidative stress for the treatment of ischemic stroke: Upstream and downstream therapeutic strategies. Brain Circ., 2: 153–163.
24. Fucci L., Oliver C.N., Coon M.J., Stadtman E.R. (1983) Inactivation of key metabolic enzymes by mixed-function oxidation reactions: Possible implication in protein turnover and ageing. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80: 1521–1525.
25. Hall E.D., Braughler J.M. (1989) Central nervous system trauma and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals in lipid peroxidation. Free Radic. Biol. Med., 6: 303–313.
26. Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M., Lunec J. (2003) Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. FASEB J., 17: 1195–1214.

27. Saito A., Hayashi T., Okuno S. et al. (2005) Modulation of p53 degradation via MDM2-mediated ubiquitylation and the ubiquitin–proteasome system during reperfusion after stroke: Role of oxidative stress. J. Cereb. Blood Flow Metab., 25: 267–280.
28. Vaseva A.V., Marchenko N.D., Ji K. et al. (2012) p53 opens the mitochondrial permeability transition pore to trigger necrosis. Cell, 149: 1536–1548.
29. Davis R.J. (2000) Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. Cell, 103: 239–252.
30. Song J., Cho K.J., Cheon S.Y. et al. (2013) Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) is linked to neural stem cell differentiation after ischemic brain injury. Exp. Mol. Med., 45: e69.
31. Russo E., Nguyen H., Lippert T. et al. (2018) Mitochondrial targeting as novel therapy for stroke. Brain Circ., 4: 84–94.
32. Sanderson T.H., Reynolds C.A., Kumar R. et al. (2013) Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: Pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation. Mol. Neurobiol., 47: 9–23.
33. Ma S., Wang Y., Chen Y., Cao F. (2015) The role of autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury. Biochim. Biophys. Acta BBA Mol. Basis Dis., 1852: 271–276.
34. Fels J.A., Manfredi G. (2019) Sex differences in ischemia/reperfusion injury: The role of mitochondrial permeability transition. Neurochem. Res., 44: 2336–2345.
35. Chen X.-M., Chen H.-S., Xu M.-J., Shen J.-G. (2013) Targeting reactive nitrogen species: A promising therapeutic strategy for cerebral ischemia-reperfusion injury. Acta Pharmacol. Sin., 34: 67–77.
36. Pradeep H., Diya J.B., Shashikumar S., Rajanikat G.K. (2012) Oxidative stress-assassin behind the ischemic stroke. Folia Neuropathol., 50: 219–230.
37. Chang D.I., Hosomi N., Lucero J. et al. (2003) Activation systems for latent matrix metalloproteinase-2 are upregulated immediately after focal cerebral ischemia. J. Cereb. Blood Flow Metab., 23: 1408–1419.
38. Tang X.N., Cairns B., Kim J.Y., Yenari M.A. (2012) NADPH oxidase in stroke and cerebrovascular disease. Neurol. Res., 34: 338–345.
39. Suh S.W., Shin B.S., Ma H. et al. (2008) Glucose and NADPH oxidase drive neuronal superoxide formation in stroke. Ann. Neurol., 64: 654–663.
40. Suzuki G., Okamoto K., Kusano T. et al. (2015) Evaluation of neuronal protective effects of xanthine oxidoreductase inhibitors on severe whole-brain ischemia in mouse model and analysis of xanthine oxidoreductase activity in the mouse brain. Neurol. Med.-Chir., 55: 77–85.
41. Nishino T., Okamoto K., Eger B.T. et al. (2008) Mammalian xanthine oxidoreductase—Mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. FEBS J., 275: 3278–3289.
42. Xu X., Zhang L., Ye X. et al. (2018) Nrf2/ARE pathway inhibits ROS-induced NLRP3 inflammasome activation in BV2 cells after cerebral ischemia reperfusion. Inflamm. Res., 67: 57–65.
43. Liu L., Locascio L.M., Doré S. (2019) Critical role of Nrf2 in experimental ischemic stroke. Front. Pharmacol., 10: 153.
44. Nemoto S., Fergusson M.M., Finkel T. (2005) SIRT 1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1α. J. Biol. Chem., 280: 16456–16460.
45. Kalaivani P., Ganesh M., Sathiya S. et al. (2014) Alteration in bioenergetic regulators, SirT1 and Parp1 expression precedes oxidative stress in rats subjected to transient cerebral focal ischemia: Molecular and histopathologic evidences. J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 23: 2753–2766.
46. Khoury N., Koronowski K.B., Young J.I. et al. (2018) The NAD^+-Dependent Family of Sirtuins in Cerebral Ischemia and Preconditioning. Antioxid. Redox Signal., 28: 691–710.
47. Sundaresan N.R., Gupta M., Kim G. et al. (2009) SIRT 3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting FOXO3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. J. Clin. Investig., 119: 2758–2771.
48. Tymianski M. (2017) Combining neuroprotection with endovascular treatment of acute stroke: Is there hope? Stroke, 48: 1700–1705.
49. Campbell B.C.V., Christensen S., Tress B.M. et al. (2013) Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. J. Cereb. Blood Flow Metab., 33: 1168–1172.
50. Dávalos A., Blanco M., Pedraza S. et al. (2004) The clinical-DWI mismatch: A new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. Neurology, 62: 2187–2192.
51. Schwartz R.H., Bayley M., Lanctôt K.L. et al. (2016) Post-stroke depression, obstructive sleep apnea, and cognitive impairment: Rationale for, and barriers to, routine screening. Int. J. Stroke, 11: 509–518.
52. Myint P.K., Luben R.N., Welch A.A. et al. (2008) Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20,649 participants of the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk prospective population study. Am. J. Clin. Nutr., 87: 64–69.
53. Zhang X.H., Lei H., Liu A.J. et al. (2011) Increased oxidative stress is responsible for severer cerebral infarction in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. CNS Neurosci. Ther., 17: 590–598.
54. Ducruet A.F., Mack W.J., Mocco J. et al. (2011) Preclinical evaluation of postischemic dehydroascorbic acid administration in a large-animal stroke model. Transl. Stroke Res., 2: 399–403.
55. Rabadi M.H., Kristal B.S. (2007) Effect of vitamin C supplementation on stroke recovery: A case-control study. Clin. Interv. Aging, 2: 147–151.
56. Schürks M., Glynn R.J., Rist P.M. et al. (2010) Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. Br. J. Med., 341: c5702.
57. Serrander L., Cartier L., Bedard K. et al. (2007) Nox4 activity is determined by MRNA levels and reveals a unique pattern of ROS generation. Biochem. J., 406: 105–114.
58. Shirley R., Ord E.N.J., Work L.M. (2014) Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke. Antioxidants, 3: 472–501.
59. Chen H., Song Y.S., Chan P.H. (2009) Inhibition of NADPH oxidase is neuroprotective after ischemia-reperfusion. J. Cerebr. Blood Flow Metab., 29: 1262–1272.
60. Itoh T., Kawakami M., Yamauchi Y. et al. (1986) Effect of allopurinol on ischemia and reperfusion-induced cerebral injury in spontaneously hypertensive rats. Stroke, 17: 1284–1287.
61. Dawson J., Quinn T.J., Harrow C. et al. (2009) The effect of allopurinol on the cerebral vasculature of patients with subcortical stroke; a randomized trial. Br. J. Clin. Pharmacol., 68: 662–668.
62. Zhang J.-F., Zhang Y.-L., Wu Y.-C. (2018) The role of SIRT1 in ischemic stroke: Pathogenesis and therapeutic strategies. Front. Neurosci., 12: 833.
63. Panigrahi M., Sadguna Y., Shivakumar B.R. et al. (1996) Alpha-lipoic acid protects against reperfusion injury following cerebral ischemia in rats. Brain Res., 717: 184–188.
64. Choi K.-H., Park M.-S., Kim H.-S. et al. (2015) Alpha-lipoic acid treatment is neurorestorative and promotes functional recovery after stroke in rats. Mol. Brain, 8: 9.
65. Choi K.-H., Park M.-S., Kim J.-T. et al. (2016) Lipoic acid use and functional outcomes after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and diabetes. PLoS ONE, 11: e0163484.
66. Zhao Z., Cheng M., Maples K.R. et al. (2001) NXY-059, a novel free radical trapping compound, reduces cortical infarction after permanent focal cerebral ischemia in the rat. Brain Res., 909: 46–50.
67. Marshall J.W., Duffin K.J., Green A.R., Ridley R.M. (2001) NXY-059, a free radical-trapping agent, substantially lessens the functional disability resulting from cerebral ischemia in a primate species. Stroke, 32: 190–198.
68. Lees K.R., Zivin J.A., Ashwood T. et al. (2006) NXY-059 for acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med., 354: 588–600.
69. Shuaib A., Lees K.R., Lyden P. et al. (2007) NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med., 357: 562–571.
70. Sena E., Wheble P., Sandercock P., Macleod M. (2007) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of tirilazad in experimental stroke. Stroke, 38: 388–394.
71. Tirilazad International Steering Committee (2000) Tirilazad mesylate in acute ischemic stroke: A systematic review. Stroke, 31: 2257–2262.
72. Khan M., Sekhon B., Jatana M. et al. (2004) Administration of N-acetylcysteine after focal cerebral ischemia protects brain and reduces inflammation in a rat model of experimental stroke. J. Neurosci. Res., 76: 519–527.
73. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.-X. et al. (2016) Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. J. Pineal Res., 61: 253–268.
74. Trovarelli G., de Medio G.E., Dorman R.V. et al. (1981) Effect of cytidine diphosphate choline (CDP-choline) on ischemia-induced alterations of brain lipid in the gerbil. Neurochem. Res., 6: 821–833.
75. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. (2012) Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: A meat-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J. Neurochem., 123: 217–225.
76. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. (2012) International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: An international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). Lancet, 380: 349–357.

77. Higashi Y. (2009) Edaravone for the treatment of acute cerebral infarction: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress. Exp. Opin. Pharmacother., 10: 323–331.
78. Miyamoto S., Ogasawara K., Kuroda S. et al. (2022) Japan Stroke Society Guideline 2021 for the Treatment of Stroke. Int. J. Stroke, 17(9): 1039–1041.
79. Lukic-Panin V., Deguchi K., Yamashita T. et al. (2010) Free radical scavenger edaravone administration protects against tissue plasminogen activator induced oxidative stress and blood brain barrier damage. Curr. Neurovasc. Res., 7: 319–329.
80. Kimura K., Aoki J., Sakamoto Y. et al. (2012) Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients — a preliminary study. J. Neurol. Sci., 313: 132–136.
81. Enomoto M., Yatsushige H., Fushimi K., Otomo Y. (2019) Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy. Stroke, 50: 652–658.
82. Shirley R., Ord E.N.J., Work L.M. (2014) Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke. Antioxidants, 3: 472–501.
83. Namura S., Nagata I., Takami S. et al. (2001) Ebselen reduces cytochrome c release from mitochondria and subsequent DNA fragmentation after transient focal cerebral ischemia in mice. Stroke, 32: 1906–1911.
84. Takasago T., Peters E.E., Graham D.I. et al. (1997) Neuroprotective efficacy of ebselen, an anti-oxidant with anti-inflammatory actions, in a rodent model of permanent middle cerebral artery occlusion. Br. J. Pharmacol., 122: 1251–1256.
85. Yamaguchi T., Sano K., Takakura K. et al. (1998) Ebselen in acute ischemic stroke: A placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group. Stroke, 29: 12–17.
86. Lesage A.S., Peeters L., Leysen J.E. (1996) Lubeluzole, a novel long-term neuroprotectant, inhibits the glutamate-activated nitric oxide synthase pathway. J. Pharmacol. Exp. Ther., 279: 759–766.
87. Diener H.C., Cortens M., Ford G. et al. (2000) Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment: A double-blind study with an 8-h inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo. Stroke, 31: 2543–2551.
88. Gandolfo C., Sandercock P., Conti M. (2002) Lubeluzole for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst. Rev., CD001924.
89. Murphy M.P. (2014) Antioxidants as therapies: Can we improve on nature? Free Radic. Biol. Med., 66: 20–23.
90. Parkinson Study Group QE Investigators; Beal M.F., Oakes D., Shoulson I. et al. (2014) A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: No evidence of benefit. JAMA Neurol., 71: 543–552.
91. Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Jankauskas S.S. et al. (2012) Mild uncoupling of respiration and phosphorylation as a mechanism providing nephron and neuroprotective effects of penetrating cations of the SkQ family. Biochemistry, 77: 1029–1037.
92. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. (2007) Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Nat. Med., 13: 688–694.
93. Herskovits A.Z., Guarente L. (2014) SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. Neuron, 81: 471–483.
94. Shin J.A., Lee K.E., Kim H.S., Park E.M. (2012) Acute resveratrol treatment modulates multiple signaling pathways in the ischemic brain. Neurochem. Res., 37: 2686–2696.
95. Ray A., Cleary M.P. (2017) The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis. Cytokine Growth Factor Rev., 38: 80–97.
96. Dabrowska S., Andrzejewska A., Lukomska B., Janowski M. (2019) Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles. J. Neuroinflamm., 16: 178.
97. Jurcau A., Simion A. (2022) Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. Int. J. Mol. Sci., 23: 14.
98. Hess D.C., Wechsler L.R., Clark W.M. et al. (2017) Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol., 16: 360–368.
99. Sandhir R., Yadav A., Sunkaria A., Singhal N. (2015) Nano-antioxidants: An emerging strategy for intervention against neurodegenerative conditions. Neurochem. Int., 98: 209–226.

Current methods of improving thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke

M.D. Tonchev
CE «M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital», Poltava, Ukraine

Abstract. Recanalization therapy is increasingly used in the treatment of acute ischemic stroke. However, in about one third of these patients, recanalization is followed by ischemia/reperfusion injuries, and clinically to worsening of the neurological status. Much research has focused on unraveling the involved mechanisms in order to prevent or efficiently treat these injuries. What we know so far is that oxidative stress and mitochondrial dysfunction are significantly involved in the pathogenesis of ischemia/reperfusion injury. However, despite promising results obtained in experimental research, clinical studies trying to interfere with the oxidative pathways have mostly failed. The current article discusses the main mechanisms leading to ischemia/reperfusion injuries, such as mitochondrial dysfunction, excitotoxicity, and oxidative stress, and reviews the clinical trials with antioxidant molecules highlighting recent developments and future strategies.

Key words: ischemic stroke, reactive oxygen species, mitochondria, oxidative stress, antioxidants, nanoparticles, stem cells.

Інформація про автора:
Тончев Михайло Дмитрович — кандидат медичних наук, завідувач нейрохірургічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Склифосовського», Полтава, Україна.

Information about the author:
Tonchev Mykhailo D. — Candidate of Medical Sciences, Head of the Neurosurgical Department of the CE «M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital», Poltava, Ukraine.

Надійшла до редакції/Received: 31.03.2023
Прийнято до друку/Accepted: 28.04.2023

УДК 616-001.31+616.8-085.2/.3

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.239596

Клінічний випадок оперативного та інтенсивного лікування відкритої черепно-мозкової травми згідно з протоколом «Management of severe traumatic brain injury»

О.Г. Крамарева[1], А.О. Волосовець[1], О.Ю. Мазніченко[2], В.В. Шаригіна[2]

[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

[2]Комунальне некомерційне підприємство «Лікарня інтенсивного лікування Боярської міської ради», Боярка, Україна

Анотація. У статті представлено клінічний випадок лікування військовослужбовця, який отримав травму в результаті падіння дерева за 15 хв до госпіталізації в лікарню. Після встановлення венозного доступу та термінового забезпечення прохідності дихальних шляхів пацієнту проведено спіральну комп'ютерну томографію головного мозку та органів грудної клітки, де візуалізовано тяжку відкриту проникаючу черепно-мозкову травму. Проведено термінове хірургічне лікування — резекційну декомпресійну трепанацію черепа праворуч (12/14 см) з видаленням епі- та субдуральної гематоми та втиснутого перелому кісток черепа, резекційну декомпресійну трепанацію черепа ліворуч із видаленням субдуральної гематоми, стабілізацію балотуючих кісткових фрагментів над синусом титановою пластиною. У відділенні інтенсивної терапії проводили патогенетичне та симптоматичне лікування. Виписаний для проходження реабілітації з незначним неврологічним дефіцитом, незначним парезом лівої верхньої кінцівки. Забезпечення швидкої та компетентної нейрохірургічної допомоги, рання діагностика та лікування травми головного мозку, а також інтенсивна терапія, спрямована на попередження вторинного ішемічного пошкодження травмованого мозку, мають важливе значення для досягнення позитивного результату лікування потерпілих з тяжкими черепно-мозковими травмами.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, трепанація, інтенсивна терапія.

Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) — одна з найбільш поширених і серйозних травм в учасників бойових дій. Війна в Україні призвела до збільшення кількості випадків ЧМТ серед військовослужбовців та цивільного населення. Актуальність проблеми ЧМТ в умовах війни в Україні надзвичайно висока. Необхідно забезпечити максимально можливий рівень медичної допомоги постраждалим із ЧМТ, швидку й якісну діагностику та лікування для військовослужбовців і цивільного населення, які стали жертвами насильства внаслідок війни [1].

Точна статистика ЧМТ за період війни в Україні наразі недоступна. Проте, за офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України, в період 2014–2019 рр. госпіталізовано з травмами близько 200 тис. українців. У 2014 р. кількість травм головного мозку (ГМ) зросла вдвічі порівняно з попереднім роком. За офіційними даними, >6 тис. осіб зазнали травм ГМ у 2014 р. У 2015 р. кількість таких травм збільшилася до 7,5 тис., у 2016 р. — до 9,5 тис.

Клінічний випадок

Військовослужбовець Ю., вік 43 роки. Доставлений шляхом CASEVAC у комунальне некомерційне підприємство «Лікарня інтенсивного лікування Боярської міської ради». Отримав травму в результаті падіння дерева. Травма отримана за 15 хв до госпіталізації в лікарню.

На момент госпіталізації стан тяжкий, свідомість порушена за типом коми, 5 балів за шкалою коми Глазго (Glascow Coma Scale), гормеотонічні судоми. Зіниці D=S, D=3 мм, розбіжна косоокість. Дихання самостійне, частота дихання 28/хв, SpO_2 92%, клінічні ознаки аспірації кров'ю та блювотними масами. Артеріальний тиск 158/95 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 58 уд./хв.

Після встановлення венозного доступу та термінового забезпечення прохідності дихальних шляхів пацієнту проведена спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) ГМ та органів грудної клітки (рис. 1).

Одразу після отримання результатів СКТ ГМ доставлений в операційну для термінового хірургічного лікування (час від госпіталізації до початку оперативного втручання — 18 хв). Виконано нейрохірургічне втручання — резекційну декомпресійну трепанацію черепа праворуч (12/14 см) з видаленням епі- та субдуральної гематоми та втиснутого перелому кісток черепа, резекційну декомпресійну трепанацію черепа ліворуч із видаленням субдуральної гематоми, стабілізацію балотуючих кісткових фрагментів над синусом титановою пластиною (рис. 2).

Після оперативного лікування переведений у відділення інтенсивної терапії. В умовах інтенсивної терапії проведено штучну вентиляцію легень (ШВЛ) в режимі нормовентиляції. Орієнтовні показники при проведенні ШВЛ: підтримка нормокапнії ($PaCO_2$ 36–40 мм рт. ст.) та забезпечення адекватної оксигенації (насичення киснем гемоглобіну крові в цибулині внутрішньої яремної вени, виміряне інвазивним шляхом, не менше 60%). Для профілактики баро-, волюмо- та біотравми легень використо-

Рисунок 1 СКТ ГМ пацієнта Ю. Тяжка відкрита проникаюча ЧМТ. Забій ГМ тяжкого ступеня з формуванням епі- та субдуральної гематоми над правою гемісферою ГМ та субдуральної гематоми над лівою гемісферою ГМ. Багатоуламковий втиснутий перелом склепіння черепа з переходом на основу черепа в середній черепній ямці з двох боків та передній черепній ямці. Пневмоцефалія. Забійна рана м'яких тканин голови

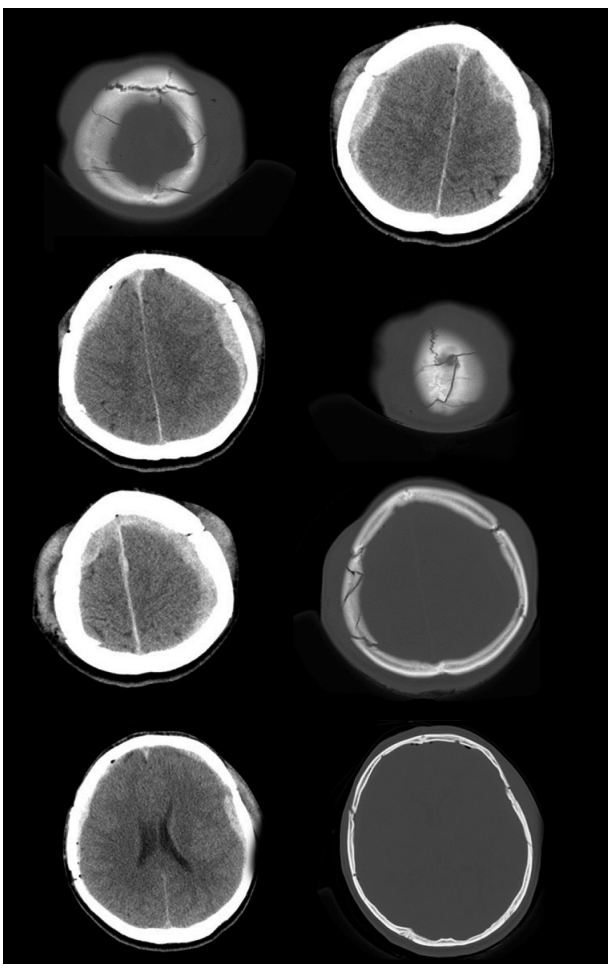
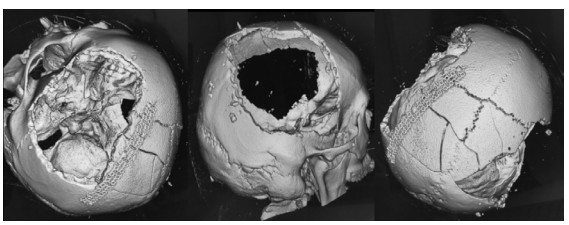
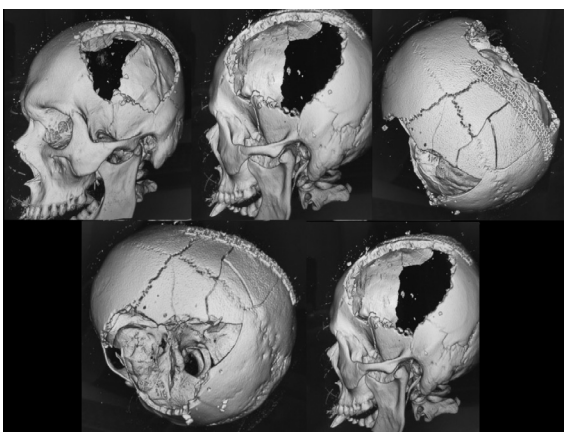


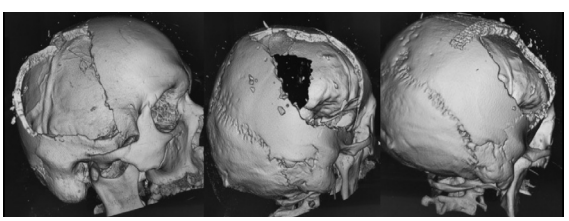
Рисунок 2 Післяопераційна СКТ ГМ пацієнта Ю. після проведення резекційної декомпресійної трепанації черепа праворуч (12/14 см) з видаленням епі- та субдуральної гематоми та втиснутого перелому кісток черепа (а). Резекційна декомпресійна трепанація черепа ліворуч із видаленням субдуральної гематоми (б). Стабілізація балотуючих кісткових фрагментів над синусом титановою пластиною (в)



а



б



в

вували принцип «open lung rest» (легені відкриті та відпочивають), дихальний об'єм 4–6 мл/кг ідеальної маси тіла, позитивний тиск у кінці видиху (ПТКВ) 5–10 см вод. ст., максимальний тиск у дихальних шляхах (Ppeak) — не більше 30 см вод. ст. [2]. Хірургічна трахеостомія виконана на 3-тю добу після госпіталізації. З метою забезпечення адекватного рівня церебрального перфузійного тиску середній артеріальний тиск підтримували на рівні >90 мм рт. ст. в період наявності клінічних ознак підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). З метою зниження ВЧТ за рахунок оптимізації венозного відтоку, захисту від гіпертензивного ефекту ПТКВ, зниження середнього артеріального тиску на рівні каротидних артерій, що виключає розвиток вазогенного набряку, головний кінець ліжка був піднятий до 30–45°, підборіддя фіксоване по середній лінії тіла. З метою створення «метаболічного спокою», зменшення зони напруженої мікроциркуляції, зниження ВЧТ, скорочення енергетичних витрат, оптимізації ШВЛ проводили аналгоседацію. З цією метою застосовували бензодіазепіни в дозі 10–20 мг внутрішньовенно болюсно через 6 год, наркотичні анальгетики — 1,7–2,3 мкг/кг/год. Також у концепції забезпечення «метаболічного спокою» та профілактики посттравматичних судомних нападів підтримували нормотермію шляхом застосування антипіретиків та методів фізичного охолодження при підвищенні температури тіла до фібрильних цифр, проводили жорсткий контроль глікемії з підтримкою цільових показників у межах 4,4–6,6 ммоль/л [3]. Нутрітивну підтримку проводили ентеральним шляхом через шлунковий зонд зі встановленням через рот із середньою енергетичною цінністю 25–35 ккал/кг, що в середньому становило 2100–2500 ккал/добу. Ентеральне харчування розпочато через 24 год з моменту госпіталізації у стаціонар. Від початку пацієнту розпочато антибіотикотерапію. На 4-ту–5-ту добу лікування відмічали менінгеальні ознаки та підвищення цитозу в ліквор до 1500 клітин.

Тривалість перебування на ШВЛ становила 6 діб, у відділенні інтенсивної терапії — 17 діб, у лікарні — 39 діб. Виписаний для проходження реабілітації з незначним неврологічним дефіцитом, незначним парезом лівої верхньої

кінцівки. Через 3 міс з моменту отримання травми оцінка за розширеною шкалою результатів Глазго (Glasgow Outcome Scale Extended) становила 5 балів.

Обговорення

Пацієнт з тяжкою ЧМТ на момент госпіталізації мав негативний прогноз, враховуючи низький рівень свідомості при госпіталізації, травматичне пошкодження в обох гемісферах ГМ та порушення цілісності черепа. Однак пацієнт мав позитивний результат у контексті не лише виживання, а й повного неврологічного відновлення.

Основні фактори, що сприяли позитивному результату лікування: доставка пацієнта в госпіталь з наявним ресурсом для надання нейрохірургічної допомоги в найкоротший термін, негайна нейровізуалізація, хірургічне втручання, спрямоване на усунення мас-ефекту, з широкою декомпресійною трепанацією черепа з додатковою стабілізацією балотуючих кісткових фрагментів та інтенсивна терапія згідно з протоколом «Management of severe traumatic brain injury» [4, 5].

Висновок

Представлений клінічний випадок демонструє важливість швидкої та компетентної нейрохірургічної допомоги при тяжких ЧМТ. Забезпечення швидкої та компетентної нейрохірургічної допомоги, рання діагностика та лікування, а також інтенсивна терапія, спрямована на попередження вторинного ішемічного пошкодження травмованого ГМ, мають важливе значення для досягнення позитивного результату лікування потерпілих з тяжкими ЧМТ.

Список використаної літератури

1. Cooper D.J., Rosenfeld J.V., Murray L. et al. (2020) Patient outcomes at twelve months after early decompressive craniectomy for diffuse traumatic brain injury in the randomized DECRA clinical trial. J. Neurotrauma, 37(5): 810–816.
2. Chesnut R., Aguilera S., Buki A. et al. (2020) A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International severe traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). Intensive Care Med., 46(5): 919–929.
3. Hawryluk G.W.J., Aguilera S., Buki A. et al. (2019) A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International severe traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). Intensive Care Med., 45(12): 1783–1794.
4. Hutchinson P.J., Kolias A.G., Tajsic T. et al. (2019) Consensus statement from the International Consensus Meeting on the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic Brain Injury: consensus statement. Acta Neurochir (Wien), 161(7): 1261–1274.
5. Tsoucalas G., Kousoulis A.A., Mariolis-Sapsakos T., Sgantzos M. (2017) Trepanation practices in asclepieia: systematizing a neurosurgical innovation. World Neurosurg., 103: 501–503.

Clinical case of surgical and intensive treatment of traumatic brain injury according to the protocol «Management of severe traumatic brain injury»

O.G. Kramareva[1], A.O. Volosovets[1], O.Yu. Maznichenko[2], V.V. Sharigina[2]

[1]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

[2]CNPE «Hospital of intensive treatment of Boyarka city council», Boyarka, Ukraine

Abstract. The article presents a clinical case of treatment of a serviceman who was injured as a result of a falling tree in 15 minutes before admission to the hospital. After venous access was established and airway patency was urgently ensured, the patient underwent spiral computed tomography of the brain and chest organs, which visualized a severe open penetrating craniocerebral injury. Urgent surgical treatment was carried out — resection decompression trepanation of the skull on the right (12/14 cm) with removal of epi- and subdural hematoma and removal of a depressed fracture of the bones of the skull, resection decompression trepanation of the skull on the left with removal of subdural hematoma, stabilization of protruding bone fragments above the sinus with a titanium plate. Pathogenic and symptomatic treatment was carried out in the intensive care unit. The patient was discharged to rehabilitation with mild neurological deficit, mild paresis of the left upper extremity. Provision of prompt and competent neurosurgical care, early diagnosis and treatment of brain injury, as well as intensive therapy aimed at preventing secondary ischemic damage to the injured brain, are important for achieving a positive outcome in the treatment of victims with severe brain injuries.

Key words: traumatic brain injury, trepanation, intensive therapy.

Відомості про авторів:

Крамарева Ольга Геннадіївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Волосовець Антон Олександрович — доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Мазніченко Олександр Юрійович — лікар-нейрохірург КНП «Лікарня інтенсивного лікування Боярської міської ради», Боярка, Україна.

Шаригіна Валентина Володимирівна — лікар-анестезіолог, завідувач відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії КНП «Лікарня інтенсивного лікування Боярської міської ради», Боярка, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Крамарева Ольга Геннадіївна

04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9

E-mail: ogkdoc@gmail.com

Information about the authors:

Kramareva Olga G. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Volosovets Anton O. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Maznichenko O.Yu. — Neurosurgeon of the CNPE «Hospital of intensive treatment of Boyarka city council», Boyarka, Ukraine.

Sharygina Valentina V. — Anesthesiologist, Head of the Anesthesiology Department with Intensive Care Beds of the CNPE «Hospital of intensive treatment of Boyarka city council», Boyarka, Ukraine.

Address for correspondence:

Olga Kramareva

04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9

E-mail: ogkdoc@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 26.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 03.03.2023

УДК 616.831

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.240336

Екстрапонтинний мієлінолізис: особливості одного клінічного спостереження

М.М. Прокопів[1], М.В. Бондар[2], М.Я. Орел[1], М.А. Сєркова[3], Т.І. Гайнутдінова[3]

[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

[2]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

[3]Комунальне некомерційне підприємство «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна

Анотація. Наведено власне клінічне спостереження випадку екстрапонтинного мієлінолізу у пацієнтки з дисциркуляторною гіпертонічною і дисметаболічною енцефалопатією та хронічним захворюванням нирок з курсами гемодіалізу. Детально описаний перебіг захворювання, клінічні симптоми, діагностичні заходи та лікувальна тактика.

Ключові слова: екстрапонтинний мієлінолізис, синдром паркінсонізму, діагностика, лікування.

Вступ

Екстрапонтинний мієлінолізис (ЕПМ) — захворювання, яке, на відміну від понтинного мієлінозу з локалізацією демієлінізуючого процесу лише в мості головного мозку (ГМ), характеризується локалізацією вогнищ поза мостом. Останні можуть знаходитися в мозочку, латеральних колінчастих тілах, гіпокампі, покришці, таламусі, зовнішній капсулі, хвостатому ядрі і бути як ізольованими, так і поєднаними.

ЕПМ належить до рідкісних синдромів. Статистика поширеності його невідома як в Україні, так і у світі.

Вперше ЕПМ описали D.G. Wright та співавтори у 1979 р. як процес, що супроводжує системні дисметаболічні розлади та клінічно проявляється синдромом Верніке — Корсакова [1]. Згодом інші автори описували ЕПМ, що характеризувався синдромом паркінсонізму, порушеннями свідомості, дистонічними явищами, кататонічним ступором, спастичними парезами з постуральним тремором кінцівок, які могли розвиватися ізольовано або в поєднанні один з одним [2–6]. Зазвичай клінічні прояви ЕПМ розвиваються в дорослому віці, однак в літературі описані випадки дебюту і у дітей [7].

Патогенез ЕПМ остаточно не визначений. Є дані про розвиток цього синдрому у пацієнтів, що перенесли нейрохірургічні втручання [3], мають внутрішньомозкові пухлини [5], неконтрольований цукровий діабет 2-го типу [8], хворіли на тяжку форму COVID-19 [6]. Разом з тим вважається, що виникнення ЕПМ не пов'язане з конкретним захворюванням, тому його часто розглядають як окремий клінічний синдром. У цілому ЕПМ патогенетично пов'язаний з розвитком у пацієнтів гострої або хронічної гіпонатріємії при рівні натрію <120 ммоль/л та її подальшої корекції, що призводить до осмотичного лізису олігодендрогліальних клітин та формування ділянок демієлінізації в речовині ГМ.

Основний метод діагностики — магнітно-резонансна томографія (МРТ) ГМ в аксіальній площині в режимах FLAIR, T2WI та DWI [9]. Однак час появи типових МРТ-змін та клінічних симптомів може не збігатися, що обмежує використання цього методу для ранньої діагностики. Зафіксовано також відсутність кореляції між розмірами вогнищ на МРТ та вираженістю неврологічної симптоматики [10].

Системні мультицентрові дослідження стосовно терапії ЕПМ на сьогодні відсутні через низьку поширеність патології. У різний час пропонували такі методи, як кортикостероїдна терапія, плазмафарез, терапія внутрішньовенними імуноглобулінами [11–14], однак остаточного рішення на користь одного із зазначених методів не прийнято.

Клінічний випадок

Пацієнтка Г., 51 рік. Звернулася до поліклініки КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» 4 міс тому. Скарги на слабкість та скутість у кінцівках, утруднення при пересуванні, складнощі в самообслуговуванні, насильницькі викручування правої ступні, погіршення слуху та зору, знижений фон настрою. Вищезазначені симптоми виникли за 1 міс до звернення, поступово їх вираженість збільшувалася.

З анамнезу відомо, що у пацієнтки відмічено спадкову дисплазію обох нирок; у віці 48 років розвинулася хронічна ниркова недостатність, яка досягла V ступеня. Впродовж останніх 6 міс 3 рази на тиждень проходить сеанси гемодіалізу. Артеріальна гіпертензія III стадії 3-го ступеня, ризик 4. Ішемічна хвороба серця: дифузний кардіосклероз, гіпертензивне серце, серцева недостатність I стадії. Цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня тяжкості, стадія компенсації. Анемія легкого ступеня. Вторинний гіперпаратиреоз. Вторинна гіперурикемія. Влітку 2022 р. проведено нейрохірургічне лікування з приводу видалення міжхребцевої кили на рівні L4–L5 та стенозу хребтового каналу.

На момент первинного звернення загальний стан середньої тяжкості. Пацієнтка гіперстенічної статури. Шкіра чиста, звичайного кольору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, молочні залози без особливостей. Пастозність гомілок і стоп. Гіпотрофія м'язів правої гомілки. Температура тіла 36,6 °С. Пульс 72 уд./хв, ритмічний. Артеріальний тиск 130/70 мм рт. ст. Частота дихання 16 за хв. У легенях дихання жорстке. Тони серця приглушені, ритмічні. Живіт м'який, збільшений, безболісний при пальпації, печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний. Тазові функції контролює.

Неврологічний статус. Свідомість ясна, правильно орієнтована, емоційно лабільна, менінгеальні знаки відсутні. Очні щілини симетричні, зіниці D=S, фотореакції збережені. Об'єм рухів очних яблук повний, конвергенція ослаблена з обох боків, ністагм відсутній. Носогубні зморшки симетричні, кути рота D=S. Гіпомімія, сповільнене моргання. Мова тиха, затухаюча. Бульбарні розлади відсутні. Язик по середній лінії. Субкортикальні рефлекси позитивні. М'язовий тонус в кінцівках підвищений за пластичним типом. Зниження сили в руках до 4 балів, у ногах — до 3 балів. Рефлекси з рук пожвавлені, симетричні; черевні — відсутні, колінні пожвавлені D=S, ахіллові — відсутні з двох боків. Позитивний симптом Бабінського з обох боків. Дистонічний гіперкінез у правій стопі. Гіпестезія в сегменті L4 справа. Координаторні проби виконує з прома-

хуванням. У позі Ромберга не стійка. Таким чином, у неврологічному статусі відмічаються прояви синдрому паркінсонізму, локальної дистонії правої стопи, центрального тетрапарезу з переважанням його в ногах. Органічні неврологічні симптоми поєднуються з помірним когнітивним зниженням (21 бал за шкалою MoCA) з найбільш вираженим зниженням концентрації уваги та короткочасної пам'яті; пасивністю, безініціативністю, байдужим ставленням до свого стану.

Оглянута інфекціоністом, ревматологом, нейрохірургом.

Загальний аналіз крові (15.09.2022 р.): гемоглобін 98 г/л, еритроцити $3{,}41 \cdot 10^{12}$/л, гематокрит 31,8%, лейкоцити $6{,}04 \cdot 10^{9}$/л (нейтрофіли 50,5%, лімфоцити 40,5%, моноцити 6,2%, еозинофіли 0,9%, базофіли 0,9%), тромбоцити $293 \cdot 10^{9}$/л, швидкість осідання еритроцитів 22 мм/год.

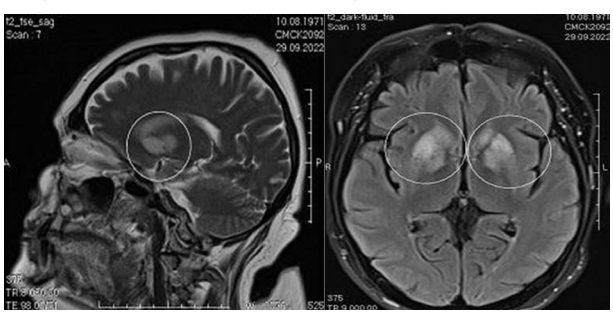
Біохімічний аналіз крові: глюкоза 8,61 ммоль/л, сечовина 13,97 ммоль/л, креатинін 945,4 ммоль/л, загальний білок 64,8 г/л, альбумін 39,1 г/л, феритин 412 нг/мл, аланінамінотрансфераза 17,3 Од./л, аспартатамінотрансфераза 13,2 Од./л, білірубін прямий 2,2 Од./л, холестерин 3,34 ммоль/л. Натрій 112 ммоль/л, калій 3,58 ммоль/л, хлор 95,2 ммоль/л, кальцій 2,3 ммоль/л, залізо 16,46 мкмоль/л, фосфор 1,38 ммоль/л. Паратиреоїдний гормон 36,9 нг/мл. Антитіла IgG до цитомегаловірусу 185,7 Од./мл, вітамін D 4,9 нг/мл, антитіла IgG до вірусу простого герпесу 1/2 типу 24,1 Од./мл. Фібриноген 254 мг/дл, протромбін за Квіком 81,3%. Таким чином, лабораторні дані підтверджують анемію I ступеня, підвищення рівня глюкози, сечовини та креатиніну у крові, зниження — натрію.

Загальний аналіз сечі: без патології.

Електрокардіограма (15.09.2022 р.): ритм синусовий, правильний, положення електричної осі серця горизонтальне, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса.

МРТ ГМ (рисунок): у проєкції голівок хвостатих ядер, огорожі та лушпини симетрично з обох боків візуалізуються без чітких контурів ділянки гіперінтенсивного на T2WI та гіперінтенсивного на T1WI МРТ-сигналу. Висновок: зміни, що описані в ділянці підкіркових структур симетрично з обох боків, не виключають можливості ЕПМ (бліді кулі не залучені). Однак не виключаються токсико-метаболічні розлади або порушення церебрального метаболізму на фоні основного захворювання (хронічна ниркова недостатність, проведення гемодіалізу). На момент обстеження об'ємних змін у ГМ не визначено. Рекомендовано: клініко-лабораторно-томографічне зіставлення.

Рисунок МРТ головного мозку пацієнтки Г.



МРТ-знімки проконсультовані у кількох рентгенологів, які зійшлися на думці щодо відповідності змін ЕПМ.

Обговорення

На основі виявлених змін у неврологічному статусі, лабораторних показниках, МРТ-картини, наявних основних захворювань (хронічна ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет) схиляємося до думки про наявний у пацієнтки синдром ЕПМ. Однак клінічний діагноз сформульовано так: «дисциркуляторна гіпертонічна і дисметаболічна енцефалопатія з екстрапонтинним мієлінолізом у вигляді центрального тетрапарезу, синдрому паркінсонізму, вираженого астенодепресивного синдрому».

Як зазначено вище, сучасні уявлення про патогенез ЕПМ пов'язують зі зниженням осмолярності плазми крові і розглядають його як осмотичний демієлінізуючий синдром.

В основі розвитку демієлінізуючого синдрому лежить осмотичне зневоднення структур ГМ (в першу чергу демієлінізація моста, що носить назву центрального мієлінолізу) на фоні відносної гіпернатріємії, яка розвивається у хворих з тривало існуючою гіпонатріємією в результаті швидкої корекції гіпонатріємії гіпертонічними розчинами натрію хлориду, як правило 3% розчином. Механізм розвитку осмотичного зневоднення структур центральної нервової системи і їх демієлінізації уявляється наступним чином. У нормі осмолярність внутрішньоклітинного середовища дорівнює осмолярності позаклітинного водного простору і за нормальної плазматичної концентрації натрію становить 285–290 мосм/л (1 мосм=17 мм рт. ст.). Осмос — фізичний процес переміщення розчинника через напівпроникну мембрану (для організму людини це переміщення води через біологічні мембрани) із розчину з нижчою концентрацією осмотично активних часток (іонів і недисоційованих молекул) у розчин з вищою концентрацією осмотично активних часток — у розчин з більш високою осмолярністю, з більш високим осмотичним тиском, до вирівнювання концентрацій осмотично активних часток. Осмолярність внутрішньоклітинного середовища створюють в основному солі калію, а осмолярність позаклітинного водного середовища/сектору — солі натрію. У разі тривалого існування гіпонатріємії виникає небезпека розвитку набряку/набухання нейронів і гліальних клітин ГМ через переміщення води під дією осмотичних сил із розчину з низькою осмолярністю (позаклітинний водний простір) у розчин з більш високою осмолярністю (внутрішньоклітинний водний простір) для вирівнювання осмолярності по обидва боки клітинної мембрани. У зв'язку з такою небезпекою клітини ГМ (нейрони і гліальні клітини) розпочинають виводити в позаклітинний водний сектор осмотично активні часточки — іони і недисоційовані молекули з метою урівноважити внутрішньоклітинний і позаклітинний осмотичний тиск. Але процес виведення з клітин ГМ осмотично активних часточок відбувається дуже повільно — протягом 5–7 діб, так само повільно відбувається і закачування в клітину осмотично активних часточок. Тому на фоні тривало існуючої гіпонатріємії в клітинах ГМ теж розвивається компенсаторна гіпоосмолярність. У разі швидкої корекції гіпонатріємії до нормальних концентрацій плазматичного натрію виникає стан, коли осмотичний тиск плазми крові і позаклітинного водного простору перевищує осмотичний тиск всередині нейронів і гліальних клітин, що викликає переміщення рідини з клітин у позаклітинний сектор з розвитком осмотичної дегідратації клітин і процесів демієлінізації. Вважається, що найбільш чутливими до осмотичного зневоднення є клітини кори ГМ, гіпокампа й епітелію ниркових канальців. Для уникнення процесу осмотичного зневоднення клітин на фоні тривало існуючої гіпонатріємії рекомендують проводити корекцію гіпонатріємії повільно — не швидше, ніж на 8 ммоль/л на добу, максимально допустима швидкість корекції плазматичної концентрації натрію — на 15 ммоль/л на добу — до рівня натріємії — 130 ммоль/л. Корекцію гіпонатріємії здійснюють 3% розчином натрію хлориду. Для того щоб підвищити концентрацію натрію в плазмі крові на 1 ммоль/л, необхідно перелити внутрішньовенно таку кількість 3% розчину натрію хлориду

в мілілітрах, яка відповідає масі тіла пацієнта в кілограмах. Щоб приготувати 100 мл 3% розчину натрію хлориду, необхідно до 80 мл 0,9% розчину натрію хлориду додати 20 мл 10% розчину натрію хлориду. Водночас пацієнтам із гіпонатріємією можуть бути призначені глюкокортикоїдні препарати, які виявляють високу мінералокортикоїдну активність, — гідрокортизон і флудрокортизон, які сприяють затримці натрію в організмі.

Разом з тим останні лабораторні аналізи пацієнтки вказують, крім зниження рівня натрію, на підвищення рівня креатиніну і сечовини. Вважають, що ЕПМ не розвивається у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, яким проводять гемодіаліз. Отже, можна припустити, що наявний у пацієнтки ЕПМ має певну давність і не є «свіжим», гострим процесом. Враховуючи цей факт, методи лікування, які можуть бути призначені таким хворим, для цієї пацієнтки є неприйнятними.

Призначено симптоматичне (синдромологічне) лікування. Для швидкого досягнення терапевтичного ефекту розпочато лікування з внутрішньовенного введення амантадину 200 мг на добу в комбінації з препаратом карбідопи/леводопи 250 мг та дулоксетином 30 мг. Через 4 тиж після вираженого клінічного покращання (збільшення обсягу та сили рухів кінцівок, вирівнювання фону настрою) схема лікування скоригована: постійний прийом карбідопи/леводопи 250 мг: о 7:00 — ½ табл., о 15:00 — ¼ табл., о 19:00 — ¼ табл., о 23:00 — ¼ табл.; додано разагілін 1 мг (½ табл.) о 15:00 щоденно; продовжено застосування антидепресанту.

Висновок

Осмотичні демієлінізуючі синдроми в цілому, і особливо ЕПМ, є рідкісними неврологічними станами. Клінічні прояви цього захворювання є неоднорідними та неспецифічними, що утруднює вчасне встановлення діагнозу. Етіологія кожного випадку ЕПМ часто є невизначеною, а підходи до лікування досі залишаються значною мірою емпіричними внаслідок недостатнього обсягу релевантних даних у науковій літературі. Тому для подальшого розвитку доказових методів діагностики та лікування ЕПМ необхідне ретельне вивчення кожного клінічного випадку.

Список використаної літератури

1. Wright D.G., Laureno R., Brain M.V. (1979) Pontine and extrapontine myelinolysis. Brain, p. 102. DOI: 10.1093/brain/102.2.361.
2. Gocht A., Colmant H.J. (1987) Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. Clin. Neuropathol., 6(6): 262–270.
3. Salvesen R. (1998) Extrapontine myelinolysis after surgical removal of a pituitary tumour. Acta Neurol. Scand., 46–48 p. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb07297.x.
4. Stetkarova I., Svobodova Z., Soltez J., Svatova J. (2016) Extrapontine myelinolysis manifested selectively by acute severe parkinsonian syndrome. Case Report. Neuro Endocrinol. Lett., 37(6): 415–418.
5. Coça K.L., Bergmann A., Ferman S. et al. (2017) Speech, swallowing and quality of life outcomes in extrapontine myelinolysis: a case report of a teenager with central nervous system germ cell tumor. CEFAC, p. 28.
6. Rehman M.A.U., Abdulrahman A.F., Zainab A. et al. (2021) Hyponatremia and extrapontine myelinolysis in a patient with COVID-19: a case report. Wiley Online Library, p. 16.
7. Bonkowsky J.L., Filloux F. (2003) Extrapontine Myelinolysis in a Pediatric Case of Diabetic Ketoacidosis and Cerebral Edema. J. Child Neurol., 18: 144–147.
8. Zunga P.M., Farooq O., Dar M.I. et al. (2015) Extra pontine osmotic demyelination syndrome. Ann. Neurosci., 22(1): 51–53. DOI: 10.5214/ans.0972.7531.220212.
9. Lee C., Ko C. (2021) Temporal Brain MRI Changes From Extrapontine Myelinolysis to Central Pontine Myelinolysis: a Case Report. Cureus, p. 13–15.
10. Martin R.J. (2004) Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 75(suppl. 3): iii22–iii28.
11. Oya S., Tsutsumi K., Ueki K., Kirino T. (2001) Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. Neurology, p. 22. DOI: 10.1212/wnl.57.10.1931.
12. Krishnan G.D., Krishnan D., Khet F.Y., Kang C.Y. (2019) Plasmapheresis to treat osmotic demyelination syndrome from overly rapid plasma sodium correction. Med. J. Malaysia, p. 44–45. DOI: 10.1159/000521814.
13. Wijesundara D., Senanayake B. (2022) Plasmapheresis for Extrapontine Myelinolysis: a Case Series and a Literature Review. Case Rep. Neurol., p. 12.
14. Karp B.I., Laureno R. (2000) Central pontine and extrapontine myelinolysis after correction of hyponatraemia. The Neurologist, p. 62.

Extrapontine myelinolysis: features of one clinical observation

M.M. Prokopiv[1], M.V. Bondar[2], M.Ya. Orel[1], M.A. Serkova[3], T.I. Gaynutdinova[3]

[1]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[2]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[3]Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Abstract. We present the actual clinical observation of the detected case of extrapontine myelinolysis in a patient with discirculatory hypertensive and dysmetabolic encephalopathy and chronic kidney disease with courses of hemodialysis. The course of the disease, clinical symptoms, diagnostic measures and treatment tactics were carried out.

Key words: extrapontine myelinolysis, parkinsonism syndrome, diagnosis, treatment.

Інформація про авторів:
Прокопів Марія Мирославівна — доктор медичних наук, професор кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.
Бондар Михайло Володимирович — кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.
Орел Марія Яківна — лікар-інтерн кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.
Сєркова Марина Анатоліївна — лікар-невролог КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна.
Гайнутдінова Тетяна Ільдарівна — лікар-інфекціоніст КНП «Олександрівська клінічна лікарня міста Києва», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:
Прокопів Марія Мирославівна
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: prokopivmm@gmail.com

Information about the authors:
Prokopiv Maria M. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Bondar Mykhailo V. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.
Orel Maria Ya. — Intern at the Department of Neurology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Serkova Marina A. — Neurologist of the Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine.
Gaynutdinova Tetyana I. — Infectious disease doctor of the Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:
Maria Prokopiv
01601, Kyiv, Taras Shevchenko Ave., 13
E-mail: prokopivmm@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 18.02.2023
Прийнято до друку/Accepted: 01.03.2023

УДК 616-039.74+616.71-001.511+616.8-009.7-039.13 DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.240703

Клінічний випадок лікування пацієнта з хронічним вертеброгенним больовим синдромом, що виник на тлі перелому хребців

А.О. Волосовець[1], І.С. Зозуля[1], О.Б. Мар'янчик[2], С.М. Калинич[2]

[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

[2]Центр лікувального ксенону «Xenium», Київ, Україна

Анотація. У статті представлено клінічний випадок лікування пацієнта з патологічним переломом хребців Th_5–Th_{10} з вираженою вертеброгенною поліорадикуломієлопатією. Оскільки, враховуючи супутні захворювання, зокрема остеопороз, хірургічне лікування не рекомендоване, увагу зосереджено на патогенетичній та симптоматичній терапії з акцентом на корекції хронічного больового синдрому. Внаслідок недостатньої ефективності терапію модифіковано із залученням інгаляцій ксеноно-кисневої суміші. Після 8 сеансів вираженість болю зменшилася до 20 балів за Візуально-аналоговою шкалою і продовжувала утримуватися на цьому рівні. У неврологічному статусі спостерігали полегшення парестезій та зниження частоти імперативних позивів до сечовипускання. У зв'язку зі зменшенням вираженості больового синдрому відмічали значне зниження рівня інвалідизації за індексом Бартел. Використання нових підходів до корекції хронічного больового синдрому у вигляді комбінації патогенетичної терапії та ксеноно-кисневих інгаляцій дозволяє отримати виражену позитивну динаміку, знизити ступінь інвалідизації та значною мірою підвищити якість життя пацієнтів з навіть тяжкою органічною патологією на зразок хронічного больового синдрому, що виник на тлі перелому хребців.

Ключові слова: хронічний больовий синдром, перелом, ксенон.

Вступ

Проблема хронічного болю у спині є актуальною як в Україні, так і в усьому світі. Згідно з офіційною статистикою, біль у спині виникає у >80% населення планети протягом життя, а у >540 млн людей відмічають хронічний біль у спині. Українці також часто стикаються із цією проблемою. Зокрема, Національне дослідження здоров'я населення України показало, що у більш ніж половини українців виявляють біль у спині, при цьому у жінок частіше, ніж у чоловіків. Хронічний біль у спині не тільки впливає на якість життя людей, а й може мати серйозні наслідки для соціально-економічного розвитку. Такий біль знижує продуктивність праці, збільшує кількість пропущених робочих днів і потребу в медичній допомозі [1–3]. Саме тому вивчення клінічних випадків хронічного больового синдрому (ХБС) завжди є цікавим завданням для клініциста в аспекті як діагностики, так і лікування.

Клінічний випадок

Пацієнт К., 56 років. Скарги на виражений біль у спині, що поступово виник приблизно 3 міс тому і повільно наростав. Больовий синдром не мав чіткої локалізації і часто іррадіював вздовж грудної клітки по ходу міжреберних нервів, підсилюючись не тільки під час повсякденної звичної фізичної активності, але навіть під час кашлю або глибокого дихання.

Пацієнт працює в офісі, рівень фізичного навантаження незначний. Додатково скаржиться на відчуття «бігання мурашок» у ділянці грудного відділу з обох боків, а також зниження апетиту, за словами хворого, — через постійний біль. У зв'язку з вищезазначеним руховий режим та якість життя пацієнта значно знижені.

Наявні супутні захворювання у вигляді артеріальної гіпертензії (тривалість 5 років, медикаментозно компенсована) та ревматизму, з приводу якого періодично проходить лікування. За останні 4 роки двічі мав перелом кісток.

Діагностика

Згідно з даними оцінки неврологічного статусу, встановлено біль та м'язево-тонічне напруження в ділянці нижньогрудного відділу під час паравертебральної пальпації (рівень болю за Візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) — 70 балів). Позитивний симптом триніжка та виражені позитивні симптоми Нері, Вассермана, Мацкевича. Парестезії в дерматомах Th_9–Th_{10} з обох боків. Рефлекси з рук не змінені, з ніг — незначно підвищені, але однакові з обох боків. Позитивний симптом Штрюмпеля з обох боків. Черевні та підошовні рефлекси з обох боків відсутні. Періодичні імперативні позиви до сечовипускання. Ступінь інвалідизації згідно з індексом Бартел виглядав наступним чином (таблиця).

Важливо відмітити, що такий ступінь інвалідизації в першу чергу обумовлений саме вираженим больовим синдромом, оскільки рухова функція та чутливість, за даними неврологічного огляду, у пацієнта порушені несильно. Тому саме біль обмежував рухову активність і значною мірою знижував якість життя хворого. З метою уточнення клінічного діагнозу його було направлено на магнітно-резонансну томографію (МРТ) хребта (рис. 1).

На МРТ візуалізуються гіпоінтенсивні вогнища неправильної форми в уражених та деформованих тілах хребців Th_5–Th_{10} без виражених ознак мієлопатії, проте зі значною двобічною компресією спинномозкових корінців на зазначеному рівні. Наявні ознаки остеопорозу різного ступеня у вигляді зниження кісткової щільності в тілах хребців.

Таблиця Оцінка інвалідизації пацієнта К. за індексом Бартел до початку лікування та реабілітації

Вид діяльності	Оцінка до початку лікування та реабілітації (індекс Бартел, бали)
Прийом їжі	10
Прийом ванни	0
Персональна гігієна	5
Одягання	5
Контроль дефекації	10
Контроль сечовипускання	5
Користування туалетом	5
Переміщення (з ліжка на крісло і назад)	5
Здатність до пересування по рівній площині	10
Подолання сходів	5
Усього	60 (помірна інвалідизація)

Після детальної диференційної діагностики та виключення соматичної та онкологічної патології з урахуванням наявності в анамнезі «червоних прапорців» щодо ризику хронічних переломів (застосування стероїдних гормонів, системний остеопороз, часті переломи кісток) встановлено клінічний діагноз: «патологічний перелом хребців Th_5–Th_{10} з вираженою вертеброгенною полірадикуломієлопатією».

Лікування

Оскільки, враховуючи супутні захворювання у вигляді остеопорозу, хірургічне лікування на цьому етапі не рекомендоване консультантами-нейрохірургами, прийнято рішення зосередитися саме на патогенетичній та симптоматичній терапії, зробивши акцент на корекції ХБС.

Механізми розвитку болю у разі дегенеративно-дистрофічних уражень хребта (остеохондроз із грижами міжхребцевих дисків, спондильоз, спондилоартроз) можуть відрізнятися залежно від локалізації причини гострого ХБС або його загострення. У формуванні болю за умови радикулопатії беруть участь як нейропатичні, так і ноцицептивні механізми.

Нейропатичний біль — вид болю, який виникає внаслідок патологічного збудження нейронів у нервовій системі. Він відрізняється від звичайного болю, що розвивається у відповідь на фізичне ушкодження організму. Нейропатичний біль визначають як «біль, що виникає в результаті наявності вогнища ураження або захворювання соматосенсорної системи». Цей біль може бути центральним (пов'язаним з ураженням головного та спинного мозку) або периферичним (пов'язаним з пошкодженням периферичних відділів нервової системи) [4]. Певною мірою його інтенсивність залежить від початкового психоемоційного стану пацієнта. У хворих з підвищеним рівнем тривожності, у яких відмічають вертеброгенний больовий синдром, за наявності частих, але не сильних психогенних впливів і слабкого типу нервової системи немає умов для активації специфічних саногенетичних механізмів реагування та адаптації. У цієї групи пацієнтів також відзначають формування «больової поведінки» зі значним зменшенням кола життєвих інтересів та соціальною дезадаптацією з появою ознак депресії [5].

Враховуючи те, що больовий синдром у хворого мав переважно нейропатичний характер, а пацієнт наполягав на необхідності саме амбулаторного лікування, препаратами вибору були таблетовані форми ліків — нестероїдні протизапальні препарати (мелоксикам 15 мг 1 раз на добу 7 діб), парацетамол (500 мг 2 рази на добу 3 дні), антиконвульсанти (прегабалін 75 мг 2 рази на добу), антидепресанти (флуоксетин 20 мг 1 раз на добу).

Проте під час повторного огляду через 1 міс, враховуючи рівень неврологічного дефіциту, ступінь інвалідизації (за індексом Бартел — 65 балів, помірна інвалідизація) та вираженість больового синдрому (за ВАШ — 65 балів), вирішено було провести модифікацію лікування із залученням додаткових терапевтичних методик. Базуючись на наявних даних стосовно профілю безпеки, у якості допоміжної терапії було обрано інгаляції ксеноно-кисневої суміші.

Ксенон — безбарвний газ без запаху, який має виражену анестезувальну дію. Цей газ активно використовують у медицині для знеболення під час проведення хірургічних втручань та інших лікувальних процедур. Дані сучасних досліджень показують, що ксенон може бути ефективним у терапії пацієнтів із ХБС. У дослідженнях використовували ксенон для зменшення вираженості болю у пацієнтів із хворобою Крона, травмою спинного мозку, мігренозними нападами та іншими формами хронічного болю. Результати продемонстрували значне полегшення болю у хворих, що отримували ксенон, порівняно з особами, які отримували плацебо [6–8].

Ксенон проявляє знеболюючий ефект у ряді рецепторних систем у центральній нервовій системі. Серед них неконкурентний антагонізм рецептора та агонізм NMDA на каналі TREK вважається центральним механізмом дії

Рисунок 1 Перелом хребців Th_5–Th_{10} з вираженою двобічною полірадикуломієлопатією

ксенону [6]. Він не розчиняється у крові та інших тканинах, що забезпечує швидку індукцію знеболення та швидкий вихід пацієнта зі стану наркозу після оперативного втручання. Добре переноситься хворими похилого віку. Ксенон має додаткові переваги порівняно з іншими анестетиками. Він не проявляє таких побічних ефектів, як гіпоксія, різке підвищення артеріального тиску тощо. Не надходило повідомлень про тривалі побічні ефекти при анестезії ксеноном. Він є надійним і безпечним засобом, який може використовуватися для лікування пацієнтів різних вікових груп та з різноманітними захворюваннями [7].

Проте в нашому випадку важливим фактором під час вибору терапевтичної тактики було те, що ксенон у терапевтичних дозах у складі комплексного лікування дозволяє з високою ефективністю та в короткі терміни усунути больовий синдром незалежно від патофізіологічного механізму, впливаючи на всі патогенетичні ланки його формування (центральна, периферична, психоемоційна).

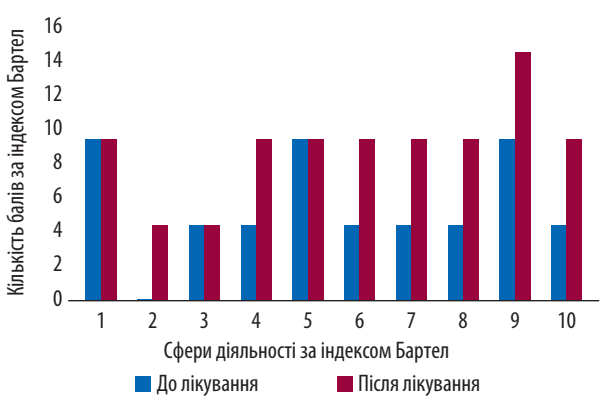
Інгаляції ксеноно-кисневої суміші проводили в спеціально обладнаній клініці під моніторингом висококваліфікованого медичного персоналу. Процедури проводили в гостру стадію на тлі вираженого больового синдрому (≥65 балів за ВАШ) та в поєднанні з вищезазначеною традиційною комплексною патогенетичною терапією. Загалом проведено 8 процедур. Тривалість кожної інгаляції становила 25 хв. Концентрація ксенону в суміші, що вдихається, становила 30%. Процедури виконували щодня.

Результати

Уже після 1-ї процедури спостерігали виражений позитивний ефект, тривалість якого становила до 5 год. Спостерігали зменшення вираженості больового синдрому на 35 балів за ВАШ з наступним наростанням болю на 20 одиниць. При повторних процедурах відзначали більш тривалий, але менш виражений регрес больового синдрому (до 10 балів). Після завершення 8-го сеансу біль у пацієнта зменшився до 20 балів за ВАШ і продовжував утримуватися на цьому рівні. Крім того, у неврологічному статусі, не дивлячись на неможливість корекції органічної патології, спостерігали позитивну динаміку у вигляді полегшення парестезії та зниження частоти імперативних позивів до сечовипускання.

У зв'язку зі зменшенням вираженості больового синдрому на момент огляду спостерігали значне зниження рівня інвалідизації пацієнта з 60 до 95 балів за індексом Бартел (рис. 2).

Рисунок 2 Рівень інвалідизації пацієнта К. до та після лікування з використанням ксеноно-кисневих інгаляцій



Як можна побачити з рис. 2, регрес рівня інвалідизації та наростання балів за індексом Бартел спостерігали майже в усіх сферах життєдіяльності, що підкреслює значний вплив ХБС на здатність до самообслуговування та загальні показники якості життя.

Обговорення

Зазвичай у таких хворих, як К., у яких тривалість больового синдрому становить >30 днів, зменшення вираженості болю навіть на 10 балів за ВАШ уже є величезним досягненням, що значною мірою впливає на якість життя. Проте такого результату в нашому випадку вдалося досягти лише після 8 процедур ксеноно-кисневих інгаляцій на тлі комплексної патогенетичної терапії із застосуванням антиконвульсантів та антидепресантів. З найбільшою імовірністю це пов'язано не тільки з персистуючою органічною причиною больового синдрому, але й з хронізацією больового синдрому на тлі сформованого патогенетичного механізму болю, тобто через формування так званої больової поведінки у пацієнта [4, 5].

Ефективність використання ксенону, на нашу думку, пов'язана з його впливом на всі складові механізми формування больового синдрому. Використання ксенонового знеболення фактично «розриває» замкнене патологічне коло, блокуючи патологічну імпульсацію [6, 7]. Крім того, процедури сприяють нормалізації мікроциркуляції в тканинах, покращенню метаболічних процесів, спостерігаються зменшення набряку та проявів м'язово-тонічного напруження [8]. Також ксенон нормалізує психоемоційний стан пацієнтів, знижуючи емоційний компонент больових відчуттів [7].

Висновок

Використання нових підходів до корекції ХБС у вигляді комбінації рекомендованої патогенетичної терапії та ксеноно-кисневих інгаляцій дозволяє отримати виражену позитивну динаміку, знизити ступінь інвалідизації та значною мірою підвищити якість життя пацієнтів з навіть тяжкою органічною патологією на зразок ХБС, що виник на тлі перелому хребців. Результати наведеного клінічного випадку потребують подальшого вивчення та проведення наукових досліджень з метою імплементації нових підходів до корекції ХБС.

Список використаної літератури

1. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. (2020) The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain, 161(9): 1976–1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. Treede R.D., Rief W., Barke A. et al. (2019) Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). Pain, 160(1): 19–27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
3. Національне дослідження здоров'я населення України 2019 року (www.phc.org.ua/naukova-diyalnist/doslidzhennya/doslidzhennya-z-neinfekciynikh-zakhvoryuvan/nacionalne-doslidzhennya-steps-v-ukraini).
4. Зозуля І.С., Максименко М.В., Зозуля А.І. (2016) Біль: підходи до діагностики та лікування в неврології та хірургії. Укр. мед. часопис, 2(112): 37–40.
5. Віничук С.М. (ред.) (2008) Неврологія. Підручник. Здоров'я, Київ, 659 с.
6. Franks N.P., Honore E. (2004) The TREK K-2P channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection. Trends Pharmacol. Sci., 25(11): 601–608.
7. Yamakage M., Namiki A. (2010) Xenon anesthesia: a review of its merits and demerits. Acta Anaesthesiol. Taiwan., 48(1): 28–35. doi: 10.1016/S1875-4597(10)60006-9.
8. Haase H., Moller J., Hamm B. et al. (2016) Xenon inhalation improves GABAergic inhibition and attenuates neuronal injury caused by oxygen-glucose deprivation *in vitro*. Neuroscience, 339: 284–295. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.042.

Clinical case of treatment of chronic vertebrogenic pain syndrome caused by vertebral fracture

A.O. Volosovets[1], I.S. Zozulya[1], O.B. Maryanchyk[2], S.M. Kalynich[2]

[1]Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

[2]Center of therapeutic xenon «Xenium», Kyiv, Ukraine

Abstract. The article presents a clinical case of treatment of a patient with a pathological vertebral fracture of Th_5–Th_{10} with pronounced vertebrogenic polyradiculomyelopathy. Since surgical treatment is not recommended due to concomitant diseases in the form of osteoporosis, attention is focused on pathogenetic and symptomatic treatment with an emphasis on correcting the chronic pain syndrome. Due to insufficient effectiveness, the therapy was modified to include inhalation of a xenon-oxygen mixture. After 8 sessions, the severity of pain decreased to 20 points by the Visual Analogue Scale and continued to remain at this level. In the neurological status, a decrease in the severity of paresthesias and the frequency of imperative urges to urinate was observed. In connection with the decrease in the severity of the pain syndrome, a significant decrease in the level of disability according to the Barthel index was observed. The use of new approaches to the correction of chronic pain syndrome in the form of a combination of pathogenetic therapy and xenon-oxygen inhalations allows to obtain pronounced positive dynamics, reduce the degree of disability and significantly improve the quality of life of patients with even severe organic pathology, for example, chronic pain syndrome caused by vertebral fracture.

Key words: chronic pain syndrome, fracture, xenon.

Відомості про авторів:

Волосовець Антон Олександрович — доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Зозуля Іван Савович — доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Мар'янчик Олена Борисівна — директор Центру терапевтичного ксенону «Xenium», Київ, Україна.

Калинич Сергій Миколайович — лікар-анестезіолог-реаніматолог Центру терапевтичного ксенону «Xenium», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Зозуля Іван Савович

04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9

E-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

Information about the authors:

Volosovets Anton O. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Zozulya Ivan S. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Maryanchyk Olena B. — Director of the Center of therapeutic xenon «Xenium», Kyiv, Ukraine.

Kalynich Sergiy M. — Anesthesiologist-reanimatologist of the Center of therapeutic xenon «Xenium», Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Ivan Zozulya

04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9

E-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 21.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 16.03.2022

УДК 617.731:616.832-008.6-06-071-039.3(048.8)

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.241209

Клінічний випадок розладу зі спектра нейрооптикомієліту: анти-MOG-асоційований мієліт

С.О. Макаров[1], О.І. Кальбус[1], В.І. Пашковський[2], Т.О. Макарова[1]

[1]Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

[2]КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР», Дніпро, Україна

Анотація. Стаття присвячена випадку рідкісного захворювання — розладу зі спектра нейрооптикомієліту, а саме анти-MOG-асоційованому мієліту. Наведено короткий літературний огляд відомостей про захворювання зі спектра нейрооптикомієліту, висвітлено різницю між клінічними формами цього розладу, наведено сучасні критерії діагностики. Представлено детальний опис клінічного випадку захворювання, описано процес діагностичного пошуку та результати додаткового обстеження, на підставі яких встановлено діагноз.

Ключові слова: розлад зі спектра нейрооптикомієліту, антитіла, демієлінізація, анти-MOG-асоційований мієліт.

Розлади зі спектра нейрооптикомієліту (neuromyelitis optica spectrum disorders — NMOSD) визначають як захворювання центральної нервової системи (ЦНС), які проявляються в переважній більшості ураженням зорових нервів та спинного мозку (СМ) у вигляді поперечного мієліту. Раніше більш широко вживаними дефініціями для таких станів були «нейрооптикомієліт» або «хвороба Девіка», але останнім часом перевагу надають саме терміну «розлади зі спектра нейрооптикомієліту» через значну варіабельність результатів як клінічного, так і параклінічного обстеження пацієнтів.

Розлади цього спектра вперше описані E. Devic та F. Gault у 1894 р. [1, 2]. Протягом багатьох років захворювання цього спектра розглядали як специфічні клінічні форми розсіяного склерозу [3], проте після виявлення сироваткових антитіл, які реагують з аквапорином-4 (aquaporin-4 antibodies — AQP4-IgG), що переважно експресується на відростках астроцитів, це захворювання виділено в окрему нозологічну одиницю [4, 5]. Саме ураження астроцитів є первинною ланкою розвитку випадків NMOSD, асоційованих із AQP4-IgG [6–8], а процес демієлінізації є вторинним, що і відзначається як одна з головних відмінностей від розсіяного склерозу.

AQP4-IgG виявляють у більшості пацієнтів із NMOSD (70–90%), проте існує досить велика кількість випадків, коли результат аналізів на наявність цього виду антитіл є негативним. Так, наприклад, у близько 25–30% пацієнтів із NMOSD відмічають позитивний результат аналізу крові на наявність інших антитіл — антитіл до мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну (myelin oligodendrocyte glycoprotein — MOG) [9–11]. MOG є одним із основних структурних елементів поверхневих мембран олігодендроцитів (разом із основним білком мієліну та мієлінасоційованим глікопротеїном) і відіграє значну роль у формуванні та розпаді мієліну [12]. MOG вже досить тривалий час розглядають як антиген, що пов'язаний із розвитком аутоімунних демієлінізуючих захворювань ЦНС, з декількох причин: його специфічна локалізація (зовнішні відростки мієліну та поверхні мембран олігодендроцитів), що дозволяє цьому білку вступати у взаємодію з імунною системою, розташування гена, що кодує MOG у локусі головного комплексу гістосумісності (відомо, що субстанції, які кодуються цим фрагментом, беруть участь в антигенпрезентації, запаленні, а також в імунних реакціях), і структурна подібність до білків, що експресуються на поверхнях антигенпрезентуючих клітин [13]. Саме ці результати стали поштовхом до виділення окремого захворювання з групи NMOSD — MOG-асоційованого енцефаломієліту (myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease — MOGAD) [14].

Останніми роками виявлені численні відмінності в патогенезі випадків NMOSD, асоційованих з AQP4-IgG, та тих, що асоційовані з антитілами до MOG. При MOGAD доведена роль порушення центральної толерантності тимуса. Суть цього процесу полягає в тому, що у тимусі виявлено експресію MOG, але центральна толерантність тимуса не є досконалим процесом через надто малу кількість презентованих саме в тимусі MOG, тож механізми периферичної толерантності, які включають апоптоз самореактивних Т-клітин під дією інгібіторних молекул, що продукуються тимусом, теж відіграють чималу роль у захисті від аутоагресії організму до MOG [15].

При розвитку MOGAD одну з основних ролей відіграють MOG-реактивні Т-клітини, які активуються за допомогою антигенспецифічних або неспецифічних механізмів, таких як презентація пептиду MOG (який може бути наявний у периферичних лімфовузлах, які дренують ЦНС), молекулярна мімікрія або активація Т-клітин за участю клітин-спостерігачів [16].

MOG-специфічні Т-клітини спочатку активуються в периферичних тканинах. Потім периферично активовані CD^{4+} лімфоцити перетинають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і реактивуються MOG-навантаженими антигенпрезентуючими клітинами, які у великій кількості представлені в периваскулярному та субарахноїдальному просторі [17]. Ця реакція супроводжується активацією ендотелію та мікроглії, що підвищує проникність ГЕБ та дозволяє більшій кількості аутоантитіл проникнути в периваскулярний простір [18].

Запропоновані механізми патогенності антитіл MOG включають опсонізацію MOG, що може призводити до активації антигенпрезентуючих клітин та додаткової стимуляції MOG-специфічних Т-клітин на периферії або в периваскулярних просторах ЦНС, активацію системи комплементу, антитілозалежну клітинну цитотоксичність та внутрішньоклітинний сигнальний каскад, індукований анти-MOG-антитілами. В-клітини також є важливою частиною патогенезу захворювання, оскільки саме вони виробляють MOG-антитіла. Більшість В-лімфоцитів розташована на периферії, але є дані щодо наявності В-лімфоцитів у вогнищах ураження при MOGAD, що робить це питання дискутабельним [19, 20]. Тож можна зробити висновок, що домінуючою концепцією аутоімунітету при MOGAD є модель «зовні всередину», де аутоантитіла та активовані імунні клітини в периферичній крові перетинають ГЕБ під час нападу/рецидиву та викликають розвиток певної клінічної картини.

У 2015 р. міжнародна група експертів дійшла консенсусу щодо критеріїв діагнозу NMOSD [21].

Серопозитивний за AQP4-IgG NMOSD:

1. Принаймні один основний клінічний прояв.

2. Позитивний тест на AQP4-IgG з використанням найінформативнішого доступного методу виявлення антитіл (рекомендований метод клітинного аналізу).

3. Виключення альтернативних діагнозів.

Діагностичні критерії NMOSD серонегативних за AQP4-IgG або за невідомого статусу AQP4-IgG:

1. Щонайменше 2 основні клінічні прояви, що виникають як наслідок ≥1 клінічного загострення і відповідають усім наступним характеристикам: принаймні 1 клінічний прояв має стосуватися невриту зорового нерва, гострого поздовжньо поширеного поперечного мієліту або синдрому ураження area postrema; дисемінація у просторі; відповідність додатковим вимогам до магнітно-резонансної томографії (МРТ).

2. Негативні результати аналізів на AQP4-IgG із використанням найінформативнішого доступного методу виявлення антитіл або неможливість проведення тестування.

3. Виключення альтернативних діагнозів.

Основні клінічні синдроми: неврит зорового нерва, гострий мієліт, синдром ураження area postrema, гострий стовбуровий синдром, симптоматична нарколепсія, гострий діенцефальний синдром із типовими вогнищами на МРТ.

Окрім того, робоча група експертів встановила наступні додаткові вимоги до МРТ у AQP4-IgG-негативних пацієнтів та у разі неможливості дослідження AQP4-IgG:

1. Гострий неврит зорового нерва. МРТ головного мозку має відповідати нормі або виявляються лише неспецифічні вогнища, у білій речовині або у зоровому нерві повинні визначатися гіперінтенсивні вогнища в T_2-зваженому режимі, або ураження $>^1/_2$ довжини зорового нерва чи такі, що охоплюють ділянку зорового перехресту, в T_1-зваженому режимі з підсиленням гадолінієм.

2. Гострий мієліт. Виявлення на МРТ СМ інтрамедулярного вогнища, що охоплює принаймні 3 суміжні сегменти, або локальної атрофії ≥3 суміжних сегментів СМ у пацієнтів із наявністю в анамнезі гострого мієліту.

3. Синдром ураження area postrema. Виявлення вогнищ ураження в дорсальних відділах довгастого мозку/area postrema.

4. Гострий стовбуровий синдром. Спостерігають вогнища ураження в періепендимальних відділах стовбура головного мозку.

Крім того, враховуючи численні дані про те, що MOGAD патогенетично та клінічно значно відрізняється від випадків NMOSD, асоційованих із продукцією з AQP4-IgG, міжнародна група експертів з MOGAD у 2023 р. запропонувала діагностичні критерії цього захворювання [22]. Згідно з ними MOGAD у більшості випадків асоційований із розвитком гострого розсіяного енцефаломієліту, оптичного невриту або поперечного мієліту і менш часто — зі стовбуровими проявами, мозочковими розладами або кірковим енцефалітом. Ключову роль у підтвердженні цього діагнозу надають позитивному результату аналізу на наявність антитіл до MOG.

Клінічний випадок

Хворий Д., 19 років. Госпіталізований у відділення неврології № 1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР» 27.09.2022 р. зі скаргами на слабкість та відсутність рухів у нижніх кінцівках, порушення чутливості в них, порушення сечовипускання та дефекації.

З анамнезу відомо, що перші симптоми з'явилися 21.09.2022 р., коли почав відмічати слабкість у ногах, яка виникла на фоні повного здоров'я. Перенесені напередодні респіраторні або кишкові інфекції та будь-які інші захворювання заперечує. Відмічав поступове прогресування слабкості в нижніх кінцівках, яка досягла максимальної вираженості 24.09.2022 р., коли не зміг встати з ліжка; у той самий час приєдналося порушення сечовипускання. Звернувся за медичною допомогою за місцем проживання та госпіталізований з діагнозом «Спінальний інсульт». Отримав курс лікування (вазоактивні, нейропротекторні препарати), однак позитивної динаміки не відмічали. 27.09.2022 р. направлений до КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР», де оглянутий лікарем-неврологом і госпіталізований у відділення неврології № 1.

На момент госпіталізації соматично — без особливостей. Вітальні функції стабільні.

Неврологічний статус: свідомість ясна, мова не порушена, менінгеальні симптоми негативні. Гострота зору не порушена. Очні щілини: D=S, рухи очних яблук в повному обсязі, ністагм не визначається. Зіниці симетричні, фотореакції збережені. Точки виходу гілок трійчастого нерва безболісні при пальпації. Жування не порушене. Обличчя симетричне. Язик розташований по середній лінії. Ковтання не порушене. Глотковий рефлекс збережений. Фонація м'якого піднебіння не порушена. Язичок розташований по середній лінії. Обсяг активних рухів у верхніх кінцівках повний, у нижніх — активні рухи відсутні. Сила м'язів у руках: D — 5, S — 5 балів, у ногах: D — 0, S — 0 балів. М'язовий тонус у верхніх кінцівках не змінений, у нижніх — незначно підвищений за спастичним типом. Сухожилкові та періостальні рефлекси з верхніх кінцівок: D=S, живі, з нижніх кінцівок — D=S, високі. Рефлекс Бабінського позитивний з двох боків. Пальце-носову пробу виконує задовільно, виконання п'ятково-колінної та проби Ромберга неможливе через відсутність рухів у нижніх кінцівках. Порушення загаль-

ної чутливості за провідниковим типом з двох боків з рівня Th_{10}. Функції тазових органів порушені за центральним типом.

На підставі наведених даних встановлений попередній діагноз «нейрооптикомієліт Девіка».

Призначено додаткове обстеження:

- МРТ головного мозку, шийного, грудного та поперекового відділу СМ із внутрішньовенним контрастуванням: виявлено ознаки демієлінізуючого процесу в шийно-грудному відділі СМ без ознак активності процесу (рисунок);
- аналіз крові на AQP4-IgG — негативний, MOG-Ab — позитивний результат;
- загальноклінічні обстеження — без патологічних змін.

Рисунок МРТ шийного та грудного відділів хребта в режимі T_2-зваженого зображення, сагітальний зріз. Візуалізуються вогнища підвищеної інтенсивності сигналу повздовжньої форми на рівнях C_6–Th_2 та Th_6–Th_{12}

Враховуючи дані анамнезу, результати клінічних та параклінічних методів обстеження, підтверджено діагноз «нейрооптикомієліт Девіка (MOG-асоційований мієліт)» та розпочато лікування. До отримання результатів аналізу крові на наявність AQP4-IgG та антитіл до MOG отримав 7 інфузій метилпреднізолону в дозі 1000 мг/добу протягом 7 днів, проте клінічно значущих змін не відмічено. Після отримання результатів вищезазначених досліджень призначений ритуксимаб у курсовій дозі 2 г, яка розділена на 2 введення з інтервалом у 2 тиж. Також протягом усього періоду, проведеного у стаціонарі, проходив фізичну терапію. У результаті проведеного лікування виявили позитивну динаміку у вигляді підвищення сили м'язів у нижніх кінцівках до 3 балів, регресію м'язового гіпертонусу в нижніх кінцівках, відновлення здатності до переміщення з додатковою опорою.

09.11.2022 р. виписаний для подальшого лікування в реабілітаційному центрі м. Дніпро.

Наведений клінічний випадок демонструє декілька актуальних проблем практичної неврології. Так, очевидно, що діагнози «хвороба Девіка», або «оптикомієліт Девіка», які використовують наразі в подібних випадках, вже не є актуальними, а більш широкий термін «розлад зі спектра нейрооптикомієліту», що відображає широке розмаїття можливих варіантів хвороби, на жаль, ще не набув широкого використання, як і термін «MOG-асоційований енцефаломієліт». Більш швидка імплементація в клінічну практику цих понять, на нашу думку, сприятиме проведенню необхідних обстежень і тестів (у тому числі аналізу на виявлення антитіл до MOG) і, як наслідок, своєчасному призначенню відповідного лікування.

Список використаної літератури

1. Devic E. (1894) Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. Bull. Med., 8: 1033–1034.
2. Gault F. (1894) De la neuromyélite optique aiguë. Thèse. In: Lyon, A. Rey.
3. Modi G., Mochan A., Modi M., Saffer D. (2001) Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 70(4): 500–505.
4. Lennon V.A., Wingerchuk D.M., Kryzer T.J. et al. (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet, 364(9451): 2106–2112.
5. Lennon V.A., Kryzer T.J., Pittock S.J. et al. (2005) IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J. Experiment. Med., 202(4): 473–477.
6. Saadoun S., Waters P., Bell B.A. et al. (2010) Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. Brain, 133(2): 349–361.
7. Papadopoulos M.C., Verkman A. (2012) Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurol., 11(6): 535–544.
8. Ratelade J., Zhang H., Saadoun S. et al. (2012) Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. Acta Neuropathol., 123: 861–872.
9. Reindl M., Jarius S., Rostasy K., Berger T. (2017) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: how clinically useful are they? Curr. Opin. Neurol., 30(3): 295–301.
10. Zamvil S.S., Slavin A.J. (2015) Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm., 2(1): e62.
11. Melamed E., Levy M., Waters P.J. et al. (2015) Update on biomarkers in neuromyelitis optica. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm., 2(4).
12. Quarles R.H. (2002) Myelin sheaths: glycoproteins involved in their formation, maintenance and degeneration. Cell. Mol. Life Sci. CMLS, 59: 1851–1871.
13. Sharpe A.H., Freeman G.J. (2002) The B7–CD28 superfamily. Nat. Rev. Immunol., 2(2): 116–126.
14. Marignier R., Hacohen Y., Cobo-Calvo A. et al. (2021) Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Lancet Neurol., 20(9): 762–772.
15. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M. et al. (2015) Tissue-based map of the human proteome. Science, 347(6220): 1260419.
16. Corbali O., Chitnis T. (2023) Pathophysiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. Front. Neurol., 14: 1137998.
17. Takai Y., Misu T., Kaneko K. et al. (2020) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. Brain, 143(5): 1431–1446.
18. Bradl M., Reindl M., Lassmann H. (2018) Mechanisms for lesion localization in neuromyelitis optica spectrum disorders. Curr. Opin. Neurol., 31(3): 325.
19. Macrini C., Gerhards R., Winklmeier S. et al. (2021) Features of MOG required for recognition by patients with MOG antibody-associated disorders. Brain, 144(8): 2375–2389.
20. Sabatino Jr.J.J., Pröbstel A.K., Zamvil S.S. (2019) B cells in autoimmune and neurodegenerative central nervous system diseases. Nature Rev. Neurosci., 20(12): 728–745.

21. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. (2015) International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 85(2): 177–189.
22. Banwell B., Bennett J.L., Marignier R. et al. (2023) Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol., 22(3): 268–282.

Case report of neuromyelitis optica spectrum disorder: anti-MOG associated myelitis

S.O. Makarov[1], O.I. Kalbus[1], V.I. Pashkovskyi[2], T.O. Makarova[1]
[1]Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
[2]ME «Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after. I.I. Mechnikov», Dnipro, Ukraine

Abstract. The article is devoted to the case report of a rare disease — neuromyelitis optica spectrum disorder, namely, anti-MOG associated myelitis. A brief literature review of information on neuroopticomyelitis spectrum diseases is given, the difference between the clinical forms is highlighted, and modern diagnostic criteria are given. A detailed description of the clinical case is presented, the process of diagnostic search is described, as well as the results of additional examination, on the basis of which the diagnosis is established.

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorder, antibodies, demyelination, anti-MOG associated myelitis.

Відомості про авторів:
Макаров Сергій Олександрович — асистент кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.
Кальбус Олександр Іванович — професор, завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.
Пашковський Вадим Іванович — завідувач відділення неврології № 1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР», Дніпро, Україна.
Макарова Тетяна Олександрівна — лікар-інтерн кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.

Адреса для кореспонденції:
Макаров Сергій Олександрович
E-mail: makarov295062@gmail.com

Information about the authors:
Makarov Serhii O. — Assistant Professor of Department of Neurology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.
Kalbus Oleksandr I. — Professor, Head of Department of Neurology of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.
Pashkovskyi Vadym I. — Head of the Department of Neurology № 1 of ME «Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after. I.I. Mechnikov», Dnipro, Ukraine.
Makarova Tetiana O. — Resident Medical Intern of Department of Neurology of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Address for correspondence:
Serhii Makarov
E-mail: makarov295062@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 29.03.2023
Прийнято до друку/Accepted: 10.04.2023

ВЕБІНАР №1

12 ТРАВНЯ

15:30

МЕНТАЛЬНІ РОЗЛАДИ ТА РОБОТА З ПСИХОТРАВМОЮ ПІД ЧАС ВІЙНИ

Визнані міжнародні експерти з Ізраїлю, США, Королівства Нідерландів та України поділяться знаннями та досвідом щодо вирішення проблеми впливу психотравми на ментальне здоров'я під час війни.

За підтримки фармацевтичної компанії «Дарниця» та в партнерстві з ГО «Всеукраїнська Асоціація Психосоматичної Медицини».

ДО УЧАСТІ ЗАПРОШУЮТЬСЯ ЛІКАРІ НАСТУПНИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ:

- **загальна практика — сімейна медицина**
- **неврологія**
- **дитяча неврологія**
- **психіатрія**
- **дитяча психіатрія**
- **медична психологія**
- **психотерапія**
- **психофізіологія**
- **судово-медична експертиза**
- **терапія**

ТЕМИ І СПІКЕРИ

ТРАВМА, СТІЙКІСТЬ ТА ВИЖИВАННЯ У ТОТАЛЬНІЙ ВІЙНІ

Арі Шалев

Почесний професор медичної школи Єврейського університету в Єрусалимі та ад'юнкт-професор психіатрії Медичної школи Гроссмана Нью-Йоркського університету.

ПСИХОТРАВМА ТА ЇЇ НАСЛІДКИ У ЗАГАЛЬНОТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ — ЧОМУ ВАЖЛИВО ЇЇ ВИЯВИТИ ТА ВЧАСНО ОПРАЦЮВАТИ

Чабан Олег Созонтович

Доктор медичних наук, професор, академік Академії Наук Вищої Освіти України. Перший віце-президент Асоціації психотерапевтів та психоаналітиків України, науковий директор Інституту соціальних досліджень та психотерапії (Україна). Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

ДАРНИЦЯ

УЧАСТЬ БЕЗКОШТОВНА

СЕРТИФІКАТ

Учасники отримають 5 балів БПР згідно із наказом МОЗ України від 22.02.2019

№ 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів» за умови присутності на заході не менше 70% загального часу та проходження тестування, де кількість правильних відповідей складатиме не менше 60%.

ЧАСОПИС